

Запорожский медицинский журнал

Том 20, № 5(110), сентябрь – октябрь 2018 г.

Редакционная коллегия

Главный редактор – проф. Ю.М. Колесник
Зам. гл. редактора – проф. В.А. Визир
Ответственный секретарь – проф. В.В. Сыволап
проф. А.В. Абрамов
проф. Ю.Я. Круть
проф. И.А. Мазур
проф. С.Н. Недельская
акад. НАМН, чл.-кор. НАН Украины, проф. А.С. Никоненко
проф. А.И. Панасенко
проф. В.Н. Клименко
проф. С.И. Коваленко
проф. В.А. Туманский

Редакционный совет

проф. М.Н. Алёхин (Москва, Россия)
проф. Рышард Анджеяк (Вроцлав, Польша)
акад. НАМН Украины, проф. М.А. Андрейчин (Тернополь)
проф. О.Я. Бабак (Харьков)
проф. В.И. Бачурин (Запорожье)
проф. Л.Н. Боярская (Запорожье)
проф. Маргус Виигимаа (Таллинн, Эстония)
д-р мед. наук А.В. Возный (Запорожье)
проф. В.В. Гладышев (Запорожье)
проф. М.Л. Головаха (Запорожье)
проф. М.Н. Долженко (Киев)
проф. Н.Г. Завгородняя (Запорожье)
акад. НАМН Украины, проф. В.Н. Запорожан (Одесса)
проф. Луциуш Запрукто (Познань, Польша)
проф. Марек Зięтек (Вроцлав, Польша)
д-р фарм. наук А.Г. Каплаушенко (Запорожье)
акад. НАМН Украины, проф. В.Н. Коваленко (Киев)
проф. А.А. Козёлкин (Запорожье)
проф. Н.А. Корж (Харьков)
чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины О.В. Коркушко (Киев)
проф. О.В. Крайдашенко (Запорожье)
проф. Г.А. Леженко (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.Н. Лисовой (Харьков)
проф. Кшиштоф Наркевич (Гданьск, Польша)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.З. Нетяженко (Киев)
проф. Петер Нильссон (Мальмё, Швеция)
проф. Джаннаро Пагано (Неаполь, Италия)
доц. О.П. Пахольчук (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. Т.А. Перцева (Днепро)
проф. А.С. Свиницкий (Киев)
проф. В.Д. Сыволап (Запорожье)
акад. НАМН Украины, проф. Ю.И. Фещенко (Киев)
проф. Генриетта Фаркаш (Будапешт, Венгрия)
проф. Свапандип Сингх Чимни (Амритсар, Индия)
проф. Мариуш Циммер (Вроцлав, Польша)
проф. А.С. Шальмин (Запорожье)
проф. А.В. Ягенский (Луцк)

Editorial Board

Editor-in-Chief – Yu.M. Kolesnyk
Deputy Editor-in-Chief – V.A. Vizir
Executive secretary – V.V. Syvolap
A.V. Abramov
Yu.Ya. Krut
I.A. Mazur
S.M. Nedelska
O.S. Nikonenko
A.I. Panasenko
V.N. Klimenko
S.I. Kovalenko
V.O. Tumanskyi

Scientific Editorial Board

M.N. Alekhin (Moscow, Russia)
Ryszard Andrzejak (Wrocław, Poland)
M.A. Andreychyn (Ternopil, Ukraine)
O.Ya. Babak (Kharkiv, Ukraine)
V.I. Bachurin (Zaporizhzhia, Ukraine)
L.M. Boiarska (Zaporizhzhia, Ukraine)
Margus Viigimaa (Tallinn, Estonia)
O.V. Voznyi (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.V. Gladyshev (Zaporizhzhia, Ukraine)
M.L. Golovakha (Zaporizhzhia, Ukraine)
M.N. Dolzhenko (Kyiv, Ukraine)
N.G. Zavgorodnia (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.M. Zaporozhan (Odesa, Ukraine)
Lucjusz Zaprutko (Poznan, Poland)
Marek Ziętek (Wrocław, Poland)
A.G. Kaplaushenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.N. Kovalenko (Kyiv, Ukraine)
O.A. Kozelkin (Zaporizhzhia, Ukraine)
N.A. Korzh (Kharkiv, Ukraine)
O.V. Korkushko (Kyiv, Ukraine)
O.V. Kraidashenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
G.A. Lezhenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.N. Lisovoy (Kharkiv, Ukraine)
Krzysztof Narkiewicz (Gdansk, Poland)
V.Z. Netazhenko (Kyiv, Ukraine)
Peter M. Nilsson (Malmö, Sweden)
Gennaro Pagano (Naple, Italy)
O.P. Pakholchuk (Zaporizhzhia, Ukraine)
T.A. Pertseva (Dnipro, Ukraine)
A.S. Svintsytskiy (Kyiv, Ukraine)
V.D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)
Yu.I. Feshchenko (Kyiv, Ukraine)
Henriette Farkas (Budapest, Hungary)
Swapandeep Singh Chimni (Amritsar, India)
Mariusz Zimmer (Wrocław, Poland)
O.S. Shalmin (Zaporizhzhia, Ukraine)
A.V. Yagenskyi (Lutsk, Ukraine)

Научно-практический журнал
Запорожского государственного
медицинского университета

Издаётся с сентября 1999 года.
Периодичность выхода –
1 раз в два месяца.
Свидетельство о регистрации
КВ №20603-10403ПР
от 27.02.2014 г.
Подписной индекс – 90253.

Аттестован как научное
профессиональное издание
Украины, в котором могут
публиковаться результаты
диссертационных работ
на соискание учёных степеней
доктора и кандидата наук
в области медицинских
(приказ Министерства
образования и науки Украины
№ 1081 от 29.09.2014 г.)
и фармацевтических наук
(приказ Министерства
образования и науки Украины
№ 1279 от 06.11.2014 г.)

Журнал включён в
WEB OF SCIENCE™
и другие международные
научометрические базы данных.
Статьи рецензируются
по процедуре Double-blind.

Лицензия Creative Commons



Рекомендован к печати
Учёным советом ЗГМУ,
протокол № 1 от 31.08.2018 г.
Подписан в печать
12.09.2018 г.

Редакция:
Начальник редакционно-
издательского отдела
В. Н. Миклашевский
Литературный редактор
О. С. Савеленко
Технический редактор
Ю. В. Полупан

Адрес редакции и издателя:
Украина, 69035, г. Запорожье,
пр. Маяковского, 26, ЗГМУ,
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
http://zmj.zsmu.edu.ua

Отпечатан
в типографии ООО «Х-ПРЕСС».
69068, г. Запорожье,
ул. Круговая, д. 165/18,
тел. (061) 220-42-29.
Свидетельство о госрегистрации
АОО №198468 от 01.07.1999 г.
Формат 60x84/8.
☑ Бумага мелованная,
бескислотная.
Усл. печат. л. 6.
Тираж 200 экз. Зак. № 9/18.

Zaporozhye Medical Journal

Volume 20 No. 5 September – October 2018

Scientific Medical Journal. Established in September 1999
Zaporizhzhia State Medical University

Submit papers are peer-reviewed

Maiakovskiy Avenue, 26,
Zaporizhzhia, 69035,
UKRAINE
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
http://zmj.zsmu.edu.ua

© Запорожский медицинский журнал, 2018

Оригинальные исследования

Іванов В. П., Данілевич Т. Д.

Характер змін показників добового моніторування ЕКГ та особливості структурно-функціонального стану міокарда залежно від рівня альдостерону в пацієнтів із гіпертонічною хворобою та частими рецидивами фібриляції передсердь

Рибчинський С. В., Бринза М. С., Волков Д. Є., Яблучанський М. І.

Електрична вісь серця в пацієнтів із фібриляцією передсердь до та після перенесеної радіочастотної абляції

Данюк І. О., Доценко С. Я., Рекалов Д. Г., Чорна І. В.

Особливості ремоделювання лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію на тлі подагри

Меленевич А. Я.

Клінічне значення інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою

Новіков Є. В.

Вплив субклінічного гіпотиреозу на параметри сльозопродукції у хворих на гіпертонічну хворобу

Михалюк Є. Л., Гуніна Л. М., Чернозуб А. А.

Стан біоелектричної активності міокарда у представниць плавання

Прийменко Н. О., Котелевська Т. М., Дубинська Г. М., Кайдашев І. П., Пікуль К. В.

Однонуклеотидні поліморфізми TLR-2, TLR-3, TLR-4 та сприйнятливості до запальних захворювань дихальних шляхів

Герасимова О. В., Процюк Т. Л., Процюк Л. О., Коцур Л. Д.

Структурно-функціональні зміни серцево-судинної системи в дітей, які хворі на бронхіальну астму

Міхєєва Т. М., Нечитайло Д. Ю., Понюк В. В., Фоміна Т. П.

Особливості вегетативного стану та рівня артеріального тиску в дітей із хронічною гастродуоденальною патологією

Шутова О. В., Багацька Н. В.

Генеалогічні особливості сімей дітей і підлітків, які хворі на жовчокам'яну хворобу

Пилипчук В. І.

Віддалені результати хірургічного лікування хворих на хронічний панкреатит з ознаками біліарної гіпертензії

Охрименко Г. І., Головко Н. Г., Грушка В. А., Гайдаржи Е. І., Подлужный А. А.

Сравнительная оценка лапароскопической и открытой спленэктомии

Труфанов І. І., Побєл Є. А., Косило В. В.

Хірургічна корекція посттравматичних деформацій дистального суглобового кінця великогомілкової кістки

Original research

606 Ivanov V. P., Danilevych T. D.

The pattern of 24-hour Holter ECG monitoring parameters and features of structural and functional state of the myocardium depending on aldosterone level in patients with arterial hypertension and frequent recurrences of atrial fibrillation

615 Rybchynskyi S. V., Brynza M. S., Volkov D. Ye., Yabluchanskyi M. I.

The electrical axis of the heart in patients with atrial fibrillation before and after radiofrequency ablation

619 Daniuk I. O., Dotsenko S. Ya., Rekalov D. H., Chorna I. V.

Features of left ventricular remodeling in hypertension patients with comorbid gout

623 Melenevych A. Ya.

Clinical significance of interleukin-18 and interleukin-10 in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with hypertension

628 Novikov Ye. V.

Influence of subclinical hypothyroidism on parameters of tear production in patients with hypertension

634 Mykhaliuk Ye. L., Hunina L. M., Chernozub A. A.

The state of bioelectric activity of the myocardium in representatives of swimming

640 Pryimenko N. O., Kotelevska T. M., Dubynska H. M., Kaidashev I. P., Pikul K. V.

Single nucleotide polymorphisms of TLR-2, TLR-3, TLR-4 and susceptibility to inflammatory diseases of the respiratory tract

646 Herasymova O. V., Protsiuk T. L., Protsiuk L. O., Kotsur L. D.

Structural and functional changes of cardiovascular system in children with asthma

651 Mikhieieva T. M., Nechytailo D. Yu., Poniuk V. V., Fomina T. P.

Features of the vegetative state and arterial pressure level in children with chronic gastroduodenal pathology

655 Shutova O. V., Bahatska N. V.

Genealogical characteristics of children and adolescents with cholelithiasis and their families

660 Pylypchuk V. I.

Long-term results after surgical treatment in patients suffering from chronic pancreatitis with signs of biliary hypertension

664 Okhrimenko H. I., Holovko M. H., Hrushka V. A., Haidarshi Ye. I., Podluzhnyi O. O.

Comparative evaluation of laparoscopic splenectomy versus open splenectomy

668 Trufanov I. I., Pobiel Ye. A., Kosylo V. V.

Surgical correction of distal tibia posttraumatic deflection

Оригинальные исследования

Зеленецкий И. Б., Корольков А. И., Мителева З. М., Снисаренко П. И.

Децентрация и напряженно-деформированное состояние в тазобедренном суставе при его дисплазии

Бойко В. И., Никитина И. Н., Сухарев А. Б., Калашник Н. В.

Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения невынашивания при многоплодной беременности

Пахаренко Л. В.

Клінічні та соціальні аспекти розвитку дисменореї

Іванько О. Г., Пацера М. В., Скрипникова Я. С.

Виявлення токсинів А + В *Clostridium difficile* у фекаліях пацієнтів і медичних працівників дитячого протитуберкульозного відділення

Хоміцький М. Є.

Психопатологічні прояви ендогенних психозів у станах ремісії/інтермісії як предиспозиційний фактор персоніфікаційних трансформацій (компаративний аналіз)

Фундаментальные исследования

Срьоменко Р. Ф., Ковальова В. І., Литвинова О. М., Паламарчук О. О., Литвинов В. С.

Визначення частоти хромосомних аберацій і динаміки асоціацій акроцентричних хромосом у дітей, які хворі на цукровий діабет 1 типу

Бурмака О. В., Гурєєва С. М., Маргітч В. М.

Валідація методики визначення супровідних домішок в активній речовині противірусного засобу енісаміуму йодиду

Обзоры

Янчук А. О., Кузнichenko С. О., Околович М. Є.

До проблем управління охороною здоров'я в контексті децентралізації влади та просторового планування в об'єднаних територіальних громадах

Фастовець О. О., Лукаш А. Ю.

Матриксна металопротеїназа-8 у ранній діагностиці генералізованого пародонтиту

Москалюк В. Д., Рудан І. В., Баланюк І. В., Мироник О. В., Андрущак М. О.

Антибіотикоасоційована діарея, що зумовлена *Clostridium difficile*

Клинический случай

Разнатовська О. М., Федорець А. В., Сікорська М. В., Норецько С. Б.

Перебіг туберкульозу в пацієнта з хворобою Фара (клінічний випадок)

Клименко В. А., Пiontkovska О. В., Пасічник О. В., Дробова Н. М., Яновська К. О., Бевз С. І., Сіндієєва Н. Т.

Клінічний випадок дитини з муковісцидозом і циррозом печінки

Original research

674 Zelenetskyi I. B., Korolkov O. I., Mitelova Z. M., Snisarenko P. I.

Decentration and stress and strain state in hip joint of patients with dysplasia of the hip

681 Boiko V. I., Nikitina I. M., Sukhariev A. B., Kalashnyk N. V.

Comparative assessment of various methods of miscarriage treatment efficacy in multifetal pregnancy

687 Pakharenko L. V.

Clinical and social aspects of dysmenorrhea development

692 Ivanko O. H., Patsera M. V., Skrypnykova Ya. S.

Detection of *Clostridium difficile* toxins A and B in the stool specimens from patients and medical staff of the children's antituberculosis department

696 Khomitskyi M. Ye.

Psychopathological manifestations of endogenous psychoses in remission / intermission state as a predispositional factor to personological transformations (comparative analysis)

Basic research

701 Yeromenko R. F., Kovalova V. I., Lytvynova O. M., Palamarchuk O. O., Lytvynov V. S.

Determination of the chromosome aberrations frequency and the dynamics of acrocentric chromosomes associations in children with type I diabetes

708 Burmaka O. V., Hureieva S. M., Marhitych V. M.

Validation of the method for determination of related impurities in the active antiviral ingredient of enisamium iodide

Review

717 Yanchuk A. O., Kuznichenko S. O., Okolovych M. Ye.

To the problems of health management in the context of decentralization of power and spatial planning in the united territorial communities

723 Fastovets O. O., Lukash A. Yu.

Matrix metalloproteinase-8 in early diagnostics of generalized periodontitis

729 Moskaliuk V. D., Rudan I. V., Balaniuk I. V., Myronyk O. V., Andrushchak M. O.

Antibiotic-associated diarrhea due to *Clostridium difficile*

Case report

734 Raznatovska O. M., Fedorets A. V., Sikorska M. V., Noreiko S. B.

Tuberculosis course in a patient with Fahr's disease (a clinical case report)

739 Klymenko V. A., Piontkovska O. V., Pasichnyk O. V., Drobova N. M., Yanovska K. O., Bevs S. I., Sindieieva N. T.

A clinical case report of cystic fibrosis and liver cirrhosis in a child

Характер змін показників добового моніторування ЕКГ та особливості структурно-функціонального стану міокарда залежно від рівня альдостерону в пацієнтів із гіпертонічною хворобою та частими рецидивами фібриляції передсердь

В. П. Іванов¹, Т. Д. Данілевич^{1,2}

¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна, ²КЗ «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології», Україна

Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, фібриляція передсердь, серцевих скорочень частота, циркадний ритм, ехокардіографія, ремоделювання серцеце.

Запорізький медичний журнал.

– 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 606–614

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.5.141634

E-mail:

ivanov.vp1965@gmail.com

Останнім часом велика увага дослідників зосереджена на вивченні особливостей електричного та структурного ремоделювання серця в пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП). Як методи, що дають можливість оцінити ці зміни, використовують насамперед холтеровське моніторування електрокардіограми (ХМ ЕКГ) та ехокардіографію (ЕхоКГ).

Мета роботи – оцінити особливості порушень серцевого ритму за даними ХМ ЕКГ і внутрішньосерцевої гемодинаміки за даними ЕхоКГ у пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) і частими рецидивами ФП залежно від рівня альдостерону.

Матеріали та методи. Обстежили 146 пацієнтів із ГХ II стадії, що ускладнена частими рецидивами ФП, котрі становили основний клінічний масив дослідження. Як групу порівняння обстежили 26 пацієнтів із ГХ II стадії без ФП. У 56 (38,4 %) хворих перебіг аритмії мав характер пароксизмальної, в 90 (61,6 %) – персистуючої форми ФП. У 31 (21,2 %) пацієнта визначили вагусний, у 70 (47,9 %) – адреналовий, у 45 (30,9 %) – змішаний варіант аритмії. Усім хворим здійснили ХМ ЕКГ і трансторакальну ЕхоКГ. Для визначення вмісту альдостерону в сироватці крові використовували метод імуноферментного аналізу. Відносно низький рівень альдостерону (ВНРА) для цієї вибірки визначили як <62 пг/мл, відносно високий (ВВРА) – як >184 пг/мл. Проміжне значення показника (ПРА) – в діапазоні 62–184 пг/мл. Виходячи з отриманих градацій плазматичного рівня альдостерону, виділили 3 групи пацієнтів: 1 – хворі з відносно низьким (n = 37), 2 – з проміжним (n = 72), 3 – відносно високим рівнем альдостерону (n = 37). Надалі аналіз даних виконали залежно від виділених груп. Статистичне опрацювання результатів дослідження здійснили за допомогою стандартних методів із застосуванням пакета прикладних програм StatSoft Statistica v. 12.0.

Результати. Результати ХМ ЕКГ свідчили, що у групі пацієнтів ВВРА порівняно із хворими з ВНРА спостерігали вірогідне збільшення величини добової частоти серцевих скорочень (ЧССдоб) (p = 0,04) і циркадного індексу (ЦІ) (p = 0,03). Величина ЦІ була вірогідно вищою у групі з ПРА порівняно з хворими з ВНРА (p = 0,02). Частка епізодів суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії (СВПТ) була вірогідно вищою у групі з ВВРА порівняно з хворими з ПРА та ВНРА (p = 0,05 і p = 0,04 відповідно). Кількість зареєстрованих за добу епізодів ФП була більшою в пацієнтів із ВВРА та ПРА порівняно з групою з ВНРА (p = 0,02 і 0,03 відповідно), а сумарна тривалість цих епізодів за добу була вірогідно вищою у групі ВВРА порівняно з ВНРА та ПРА (p = 0,001 і p = 0,007 відповідно). Кількість хворих зі шлуночковою екстрасистолею (ШЕ) була вірогідно більшою у групі з ВВРА порівняно з хворими з ВНРА (p = 0,009). У групі з ВВРА зареєстрували суттєво вищий відсоток випадків із парною та груповою ШЕ, що досягало статистичної вірогідності щодо інших груп хворих (p = 0,05 і p = 0,04 відповідно). За даними ЕхоКГ, помірну мітральну регургітацію спостерігали значно частіше у групі з ВВРА порівняно з групою ВНРА (p = 0,02). Трикуспідальну регургітацію вірогідно частіше спостерігали в пацієнтів з ВВРА порівняно з хворими з ВНРА та ПРА (p = 0,01 і p = 0,02 відповідно). Частота реєстрації помірної трикуспідальної регургітації була значно вищою у групі з ВВРА порівняно з іншими групами (p = 0,05 та p = 0,004 відповідно).

Висновки. У хворих із ГХ II стадії та частими рецидивами ФП відносно високий рівень альдостерону (>184 пг/мл) асоціюється з ознаками зростання електричної нестабільності міокарда передсердь і шлуночків, що характеризується вищими середньодобовою ЧСС і ЦІ, збільшенням частоти реєстрації епізодів СВПТ і ФП, кількістю та сумарною тривалістю епізодів ФП за добу, зростанням частоти реєстрації ШЕ (парної та групової). У хворих на ГХ II стадії та з частими рецидивами ФП відносно високий рівень альдостерону асоціюється зі збільшенням частоти реєстрації помірної мітральної та трикуспідальної регургітації.

Ключевые слова:

гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий, сердечных сокращений частота, циркадный ритм, эхокардиография, ремоделирование сердечное.

Запорожский медицинский журнал.

– 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 606–614

Характер изменений показателей суточного мониторирования ЭКГ и особенности структурно-функционального состояния миокарда в зависимости от уровня альдостерона у больных с гипертонической болезнью и частыми рецидивами фибрилляции предсердий

В. П. Иванов, Т. Д. Данилевич

В последнее время большое внимание исследователей сосредоточено на изучении особенностей электрического и структурного ремоделирования сердца у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). В качестве методов, позволяющих оценить эти изменения, используют прежде всего холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) и эхокардиографию (ЭхоКГ).

Цель работы – оценить особенности нарушений сердечного ритма по данным ХМ ЭКГ и внутрисердечной гемодинамики по данным ЭхоКГ у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и частыми рецидивами ФП в зависимости от уровня альдостерона.

Материалы и методы. Обследовали 146 пациентов с ГБ II стадии, осложненной частыми рецидивами ФП, которые составили основной клинический массив исследования. В качестве группы сравнения обследованы 26 пациентов с ГБ II стадии без ФП. У 56 (38,4 %) больных течение аритмии носило характер пароксизмальной, у 90 (61,6 %) – персистирующей формы ФП. У 31 (21,2 %) пациента определили вагусный, у 70 (47,9 %) – адреналовый, у 45 (30,9 %) – смешанный вариант аритмии. Всем больным проведены ХМ ЭКГ и трансторакальная ЭхоКГ. Для определения содержания альдостерона в сыворотке крови использовали метод иммуноферментного анализа. Относительно низкий уровень альдостерона (ОНУА) для данной выборки определен как <62 пг/мл, относительно высокий (ОВУА) – как >184 пг/мл. Промежуточное значение показателя (ПУА) – в диапазоне 62–184 пг/мл. Исходя из полученных градаций плазменного уровня альдостерона, выделили 3 группы больных: 1 – больные с относительно низким ($n = 37$), 2 – с промежуточным ($n = 72$), 3 – относительно высоким уровнем альдостерона ($n = 37$). Дальнейший анализ данных провели в зависимости от выделенных групп. Статистическую обработку результатов исследования выполнили с помощью стандартных методов с применением пакета прикладных программ StatSoft «Statistica» v. 12.0.

Результаты. Результаты ХМ ЭКГ свидетельствовали, что в группе пациентов с ОВУА по сравнению с больными с ОНУА наблюдали достоверное увеличение величины суточной частоты сердечных сокращений (ЧССсут) ($p = 0,04$) и циркадного индекса (ЦИ) ($p = 0,03$). Показатель ЦИ был достоверно выше в группе с ПУА по сравнению с больными с ОНУА ($p = 0,02$). Доля эпизодов суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии (СВПТ) была достоверно выше в группе с ОВУА по сравнению с больными с ПУА и ОНУА ($p = 0,05$ и $p = 0,04$ соответственно). Количество зарегистрированных за сутки эпизодов ФП было больше у пациентов с ОВУА и ПУА по сравнению с группой с ОНУА ($p = 0,02$ и $p = 0,03$ соответственно), а суммарная продолжительность этих эпизодов в сутки была достоверно выше в группе ОВУА по сравнению с ОНУА и ПУА ($p = 0,001$ и $p = 0,007$ соответственно). Количество больных с желудочковой экстрасистолей (ЖЭ) было достоверно больше в группе с ОВУА по сравнению с больными с ОНУА ($p = 0,009$). В группе с ОВУА регистрировали существенно более высокий процент случаев с парной и групповой ЖЭ, что достигало статистической достоверности по отношению к другим группам больных ($p = 0,05$ и $p = 0,04$ соответственно). По данным ЭхоКГ, умеренную митральную регургитацию наблюдали значительно чаще в группе с ОВУА по сравнению с группой ОНУА ($p = 0,02$). Трикуспидальную регургитацию достоверно чаще наблюдали у пациентов с ОВУА по сравнению с больными с ОНУА и ПУА ($p = 0,01$ и $p = 0,02$ соответственно). Частота регистрации умеренной трикуспидальной регургитации была значительно выше в группе с ОВУА по сравнению с другими группами ($p = 0,05$ и $p = 0,004$ соответственно).

Выводы. У больных с ГБ II стадии и частыми рецидивами ФП относительно высокий уровень альдостерона (>184 пг/мл) ассоциируется с признаками повышения электрической нестабильности миокарда предсердий и желудочков, характеризуется более высокими ЧССсут и ЦИ, увеличением частоты регистрации эпизодов СВПТ и ФП, количеством и суммарной продолжительностью эпизодов ФП за сутки, ростом частоты регистрации ЖЭ (парной и групповой). У больных с ГБ II стадии и частыми рецидивами ФП относительно высокий уровень альдостерона ассоциируется с увеличением частоты регистрации умеренной митральной и трикуспидальной регургитации.

The pattern of 24-hour Holter ECG monitoring parameters and features of structural and functional state of the myocardium depending on aldosterone level in patients with arterial hypertension and frequent recurrences of atrial fibrillation

V. P. Ivanov, T. D. Danilevych

In recent times great attention of researchers has been focused on the heart electrical and structural remodeling features study in patients with atrial fibrillation (AF). First of all, the electrocardiography Holter monitoring (ECG HM) and echocardiography are used as methods for these changes assessment.

Aim of the work – to estimate the features of heart rhythm disorders according to the ECG HM data and intracardiac hemodynamics features registered by echocardiography in patients with arterial hypertension (AH) and frequent recurrences of AF.

Materials and methods. 146 patients with AH stage II were examined. 26 patients with AH stage II without AF were examined as a comparison group. Paroxysmal form of AF was in 56 (38.4 %) patients and persistent form of AF was in 90 (61.6 %) patients. The vagally induced variant of AF was determined in 31 (21.2 %) patients, the adrenal variant of AF in 70 (47.9 %) and mixed variant of AF in 45 (30.9 %). All patients underwent ECG HM and transthoracic echocardiography according to the standard protocol. The level of aldosterone in serum was determined by ELISA. The relatively low level of aldosterone (RLLA) was defined as <62 pg/ml and relatively high level of aldosterone (RHLA) as >184 pg/ml, intermediate level of aldosterone (ILA) was 62–184 pg/ml. Based on the aldosterone levels, 3 groups of patients were identified: 1 – patients with RLLA ($n = 37$), 2 – with ILA ($n = 72$) and 3 – with RHLA ($n = 37$). Statistical analysis of the study was carried out using standard methods with the software package StatSoft Statistica v. 12.0.

Results. The 24-hour heart rate ($P = 0.04$) and circadian index (CI) ($P = 0.03$) were increased in the RHLA group in comparison with the RLLA group. The CI value was significantly higher in the ILA group in comparison with the RLLA group ($P = 0.02$). The part of supraventricular paroxysmal tachycardia (SVPT) episodes was significantly higher in the RHLA group in comparison with the ILA and RLLA groups ($P = 0.05$ and $P = 0.04$, respectively). The number of AF episodes registered throughout a 24-hour period was higher in patients with RHLA and ILA in comparison to the RLLA group of ($P = 0.02$ and $P = 0.03$, respectively). The total duration of these episodes throughout a 24-hour period was significantly higher in the RHLA group in comparison with the ILA and RLLA groups ($P = 0.001$ and $P = 0.007$, respectively). The number of patients with ventricular premature contractions (VPC) was significantly higher in the group with RHLA in comparison with the RLLA group ($P = 0.009$). The percentage of couplets and salvos VPC in the RHLA group was higher in comparison with the other patient groups ($P = 0.05$ and $P = 0.04$, respectively). The moderate mitral regurgitation was observed more frequently in the group with RHLA in comparison with the RLLA group ($P = 0.02$). The tricuspid regurgitation was observed more frequently in patients with RHLA in comparison with the ILA and RLLA groups

Key words:

hypertension, atrial fibrillation, heart rate, circadian rhythm, electrocardiography, echocardiography, ventricular remodeling.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (5), 606–614

($P = 0.01$ and $P = 0.02$, respectively). The frequency of moderate tricuspid regurgitation was significantly higher in the RHLA group in comparison with the other patient groups the ($P = 0.05$ and $P = 0.004$, respectively).

Conclusions. In patients with AH stage II and frequent recurrences of AF the RHLA (>184 pg/ml) is associated with the signs of atriums and ventricles increased electrical instability, characterized by higher 24-hour heart rate and CI; increased frequency of SVPT and AF episodes registration, number and total duration of AF episodes throughout a 24-hour period; increased frequency of VPC registration, including couplets and salvos VPC. In patients with AH stage II and frequent recurrences of AF the RHLA is associated with increased frequency of moderate mitral and tricuspid regurgitation registration.

Чималий академічний і практичний інтерес останнім часом викликає проблема порушень серцевого ритму й передусім фібриляція передсердь (ФП), оскільки ця аритмія реєструється в 1–2 % осіб у загальній популяції, вона створює великі труднощі в курації пацієнтів та асоціюється з підвищеним ризиком смерті, інсульту, інших тромбоемболічних подій, серцевої недостатності, госпіталізацій, зниженням якості життя та працездатності [1].

Як відомо, ФП пов'язана з багатьма серцево-судинними захворюваннями, найчастішими з них є гіпертонічна хвороба (ГХ), ішемічна хвороба серця (ІХС) і вади серця [2]. Визнана певна патофізіологічна роль деяких нейрогормональних чинників: альдостерону, галектину-3, натрійуретичного пептиду, ангіотензину II, С-реактивного білка, інтерлейкіну-6, трансформуючого фактора росту β – у розвитку цієї аритмії [3]. Серед останніх великий інтерес викликає альдостерон. Так, низка досліджень доводить збільшення поширеності ФП у пацієнтів із первинним гіперальдостеронізмом. Саме в цієї категорії хворих визначили підвищення ризику розвитку ФП у 12 разів порівняно з загальною популяцією [4]. Крім добре відомої дії альдостерону на нирки та електролітний метаболізм, чинник спричиняє розвиток інтерстиціального фіброзу внаслідок проліферації фіброblastів та активації синтезу колагену; бере безпосередню участь у розвитку гіпертрофії міокарда та ремоделюванні шлуночків і передсердь і, як наслідок, у розвитку та прогресуванні міокардальної дисфункції; впливає на вегетативну регуляцію (підвищує симпатичну та знижує парасимпатичну активність); зумовлює розвиток системного запалення та оксидативного стресу [5]. В експериментальних дослідженнях на тваринах, у яких створювали перманентно підвищену концентрацію альдостерону у плазмі, протягом 8 тижнів визначали вірогідне збільшення рівня артеріального тиску та суттєве накопичення колагену в інтерстиціальному просторі міокарда. Надалі в усіх тварин, які отримували альдостерон, на відміну від контролю, за допомогою електричної стимуляції спровокована ФП [6].

Останнім часом велика увага дослідників зосереджена на вивченні особливостей електричного та структурного ремоделювання серця в пацієнтів із ФП. Як методи, що дають змогу оцінити ці зміни, використовують насамперед холтеровське моніторування електрокардіограми (ХМ ЕКГ) та ехокардіографію (ЕхоКГ).

Мета роботи

Оцінювання особливостей порушень серцевого ритму за даними ХМ ЕКГ і внутрішньосерцевої гемодинаміки за даними ЕхоКГ у пацієнтів із ГХ і частими рецидивами ФП залежно від рівня альдостерону.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 146 пацієнтів із ГХ II стадії, що ускладнена частими рецидивами ФП, віком від 37 до 86 (в середньому – $61,2 \pm 0,7$) років, які становили основний клінічний масив дослідження. Серед основного масиву 68 (46,6 %) обстежених – чоловіки, 78 (53,4 %) – жінки, що становить гендерну однорідність ($\chi^2 = 1,37$; $p = 0,24$) основної вибірки хворих. Як групу порівняння обстежили 26 пацієнтів із ГХ II стадії без ФП, яку виключали за допомогою аналізу анамнестичних даних і даних ХМ ЕКГ, віком від 39 до 74 (в середньому – $59,3 \pm 2,2$) років. Серед них 11 (42,3 %) чоловіків та 15 (57,7 %) жінок ($\chi^2 = 1,23$; $p = 0,27$). Усіх пацієнтів лікували та обстежили на базі КЗ «Вінницький регіональний центр серцево-судинної патології» протягом 2015–2017 років.

Критерії залучення хворих у дослідження: ГХ II стадії за рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2013), пароксизмальна або персистуюча форма ФП за рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2016) із частими нападами аритмії (1 напад на 2 місяці та частіше). Критерії виключення: ГХ I або III стадії та симптоматичні артеріальні гіпертензії (АГ); верифікована ІХС; рідкі напади ФП (рідше ніж 1 напад на 2 місяці); синдром слабкості синусового вузла, АВ-блокади II–III ступеня, імплантований або потреба в імплантації штучного водія ритму (ШВР) із різних причин; тяжкі та клінічно значущі коморбідні стани (хронічні обструктивні захворювання легень, декомпенсований цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози, печінки й нирок із порушенням їхніх функцій, анемії), зловживання алкоголем.

Тривалість аритмічного анамнезу (визначали з моменту першого зареєстрованого епізоду ФП) коливалась від 1 до 30 та в середньому становила $5,7 \pm 0,5$ року. У більшості (89,7 %) пацієнтів тривалість аритмії не перевищувала 10 років. У 56 (38,4 %) хворих перебіг аритмії мав характер пароксизмальної, в 90 (61,6 %) – персистуючої форми, що показало суттєву ($p < 0,0001$) перевагу персистуючої форми ФП.

Частота реєстрації нападів ФП коливалась від щоденних до 1 нападу за 50 днів, у середньому становила 1 напад на $23,6 \pm 1,2$ дня. Клінічний перебіг ФП у 62 % пацієнтів відповідав III, у 38 % – II класу за EHRA. У 96 % обстежених пацієнтів виявили від 1 до 3 балів за шкалою стратифікації CHA₂DS₂-VAS_c.

Розподіл пацієнтів за вегетативними варіантами ФП здійснили згідно з рекомендаціями Coumel (1994). Критерії вагусного варіанта ФП: зазвичай ФП має пароксизмальний характер; вік появи пароксизмів – 40–50 років; пароксизми з'являються в нічний час, у спокої, після їди, після вживання алкоголю; пароксизму аритмії передують синусова брадикардія. Критерії адренергічного варіанта ФП: пароксизми з'являються в денний час; напади аритмії виникають після фізичного чи психоемоційного

навантаження; аритмії передують синусова тахікардія. В разі невідповідності аритмії вагусному або адренергічному варіанту виділяють змішаний варіант ФП. Так, у 31 (21,2 %) пацієнта визначали вагусний, у 70 (47,9 %) – адреналовий, у 45 (30,9 %) – змішаний варіант аритмії.

Аналіз різних характеристик АГ показав, що в дослідженні переважали пацієнти з помірною (33,7 %) та тяжкою АГ (39,0 %). Анамнез АГ коливався від 1 до 40 та в середньому становив $11,6 \pm 0,6$ року. Найбільшу частку (55,2 %) становили пацієнти з тривалістю АГ від 10 до 20, найменшу (7,6 %) – понад 20 років. Пацієнти з гіпертензивним анамнезом до 10 років становили 37,2 % випадків. У переважній більшості (84,3 %) обстежених реєстрували ІІ ФК серцевої недостатності за NYHA.

Усім хворим виконали добове моніторування ЕКГ за допомогою системи Dia Card із програмним забезпеченням версії 2.1 (АТЗТ «Сольвейг», Україна) згідно зі стандартним протоколом [7]. За даними ХМ ЕКГ оцінювали показники, які характеризували структуру добової ЧСС: середньодобову, денну й нічну ЧСС ($ЧСС_{доб}$, $ЧСС_{ден}$ і $ЧСС_{ніч}$ відповідно) та циркадний індекс (ЦІ). Для оцінювання характеру порушень серцевого ритму визначили кількість СЕ та ШЕ за 24 години моніторування ($СЕ_{доб}$ і $ШЕ_{доб}$); кількість СЕ і ШЕ, що зареєстровані за 1 годину дослідження ($СЕ1$ і $ШЕ1$ відповідно); кількість хворих із парними та груповими ШЕ (у %) та кількість цих екстрасистол за 24 години; кількість хворих, в яких реєстрували хоча б один епізод пароксизмальної суправентрикулярної тахікардії (СВПТ) і ФП за 24 години моніторування у %; максимальну кількість і тривалість цих епізодів за добу в секундах. Оцінювали наявність епізодів безболісної ішемії міокарда (ББІМ), при цьому враховували кількість хворих, у яких зареєстрували хоча б один епізод ББІМ у %, добову кількість епізодів ББІМ та їхню сумарну тривалість у хвилинах.

Трансторакальну ЕхоКГ здійснювали на ультразвуковому апараті «SIM 5000 PLUS BIOMEDIKA» у М-, В- та Д-режимах відповідно до чинних рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства та Європейського товариства з кардіоваскулярної візуалізації [8]. Визначали показники: кінцево-сistolічний (КСР, мм) і кінцево-діастолічний розміри ЛШ (КДР, мм), товщина міжшлуночкової перетинки (ТМШП_д, мм) і задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ_д, мм) у діастолу, діаметр аорти (dA, мм), розмір правого передсердя (ПП, мм) і правого шлуночка (ПШ, мм), передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП, мм) і його індекс (ЛПІ, мм/м²), об'єм ЛП (ОЛП, мл) і фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ_{тоб}, %) визначали за модифікованим методом Сімпсона. Масу міокарда ЛШ (ММЛШ, г) оцінювали за формулою Pen Convention, а індекс ММЛШ (іММЛШ, в г/м²) – як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла за допомогою номограм Du Bois (м²). Розраховували відносну товщину міокарда (ВТМ): $ВТМ = (ТМШП_д + ТЗСЛШ_д) / КДР$; співвідношення ПШ до КДР ЛШ (ПШ/КДР), ОЛП до ММЛШ у мл/г, ЛП до КДР (ЛП/КДР) і ЛП до ПП (ЛП/ПП).

Тип структурно-геометричного ремоделювання ЛШ визначили відповідно до принципу А. Ganaui (1992) за показниками іММЛШ і ВТМ [2,9]. Діастолічну функцію ЛШ дослідили в імпульсно-хвильовому режимі [10]. Визначили швидкості раннього (Е) та пізнього (А) діастолічного наповнення ЛШ в м/с, обраховуючи відношення Е/А, час

сповільнення раннього діастолічного потоку (DT) у мс та ізоволюметричного розслаблення міокарда (IVRT) у мс. Вимірювання хвиль кровотоку в легеневих венах включали швидкість систолічного потоку (S), пікову швидкість антероградного діастолічного потоку (D), співвідношення S/D. За допомогою тканинної доплерографії оцінили ранню діастолічну швидкість руху септальної та латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапана (e') та тиск наповнення ЛШ за відношенням Е/e' середнє.

Для визначення вмісту альдостерону в сироватці крові використовували метод імуноферментного аналізу з використанням набору «Aldosterone ELISA (EIA-4128)» (DRG, USA) відповідно до інструкції фірми-виробника. Згідно з методами варіаційної статистики, в пацієнтів основного клінічного масиву мінімальний і максимальний рівні альдостерону становили 6 пг/мл і 470 пг/мл відповідно. Середнє значення показника – $135 \pm 7,6$ пг/мл, медіана – 121, інтерквартильний розмах – 62 пг/мл і 184 пг/мл відповідно. Отже, відносно низький (значення менше ніж 25 процентиля) рівень альдостерону для цієї вибірки визначений як <62 пг/мл, відносно високий (понад 75 процентиля) – як >184 пг/мл відповідно. Проміжне значення показника – в діапазоні 62–184 пг/мл. Виходячи з отриманих градацій плазмове рівня альдостерону, виділили 3 групи пацієнтів: 1 – хворі з відносно низьким (n = 37), 2 – проміжним (n = 72), 3 – відносно високим рівнем альдостерону (n = 37). Надалі аналіз даних здійснювали залежно від виділених груп.

Статистичне опрацювання результатів дослідження виконали за допомогою стандартних методів із застосуванням пакета прикладних програм StatSoft Statistica v. 12.0 згідно з рекомендаціями [11]. Кількісні величини наведені у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху (25 і 75 процентиля), відносні величини – у вигляді відсотків (%). Порівняння кількісних величин у групах виконали за допомогою U-критерію Манна-Уїтні та Kruskal-Wallis ANOVA test, відносних величин – за критерієм χ^2 . Вірогідною вважали різницю p < 0,05.

Результати та їх обговорення

Результати ХМ ЕКГ показали (табл. 1), що у групі пацієнтів з відносно високим (ВВРА) порівняно з хворими з відносно низьким рівнем альдостерону (ВНРА) спостерігали вірогідне збільшення величини $ЧСС_{доб}$ (77 проти 72, p = 0,04) і ЦІ (1,47 проти 1,39, p = 0,03).

Величина ЦІ була вірогідно вищою у групі з проміжним рівнем альдостерону (ПРА) порівняно з хворими з ВНРА (1,49 проти 1,39, p = 0,02). Слід констатувати, що зростання плазмове рівня альдостерону в пацієнтів із ГХ і частими рецидивами ФП асоціюється зі збільшенням середньодобової ЧСС і ЦІ. Зміни останнього показника демонструють зростання різниці між величинами денної та нічної ЧСС у цих хворих.

Виявили суттєву різницю за кількістю хворих із зареєстрованими епізодами СВПТ. Частка останніх була вірогідно вищою у групі з ВВРА порівняно з хворими з ПРА та ВНРА (48,6 % проти 29,7 % та 29,2 %, p = 0,05 і p = 0,04 відповідно) за відсутності суттєвих змін у кількості цих епізодів та їх сумарної тривалості за добу. Зауважимо, що ЕКГ-графіку СВПТ при ХМ доволі важко відрізнити від регулярної форми тріпотіння передсердь з

Таблиця 1. Характер змін показників добового моніторування ЕКГ у хворих із фібриляцією передсердь залежно від рівня альдостерону, Ме (Q25; Q75).

Показники, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ і ФП і ВНРА (n = 37)	Хворі на ГХ і ФП і ВВРА (n = 72)	Хворі на ГХ і ФП і ВВРА (n = 37)	P1–2	P1–3	P2–3
ЧСС _{ден}	84 (79; 96)	89 (81; 97)	92 (87; 97)	1,00	0,25	0,58
ЧСС _{ніч}	60 (53; 67)	59 (50; 64)	62 (52; 67)	1,00	1,00	1,00
ЧСС _{доб}	72 (69; 75)	72 (68; 79)	75 (70; 79)	1,00	0,28	0,27
Ці, ум. од.	1,37 (1,25; 1,59)	1,45 (1,31; 1,60)	1,51 (1,35; 1,71)	0,84	0,43	1,00
Загальна кількість СЕ за добу	3641 (650; 10145)	1507 (375; 11583)	2785 (768; 12279)	1,00	1,00	0,84
Кількість хворих із парними та груповими СЕ, абс. кількість (%)	30 (81,1 %)	55 (76,4 %)	31 (83,8 %)	0,57	0,76	0,37
Загальна кількість парних і групових СЕ за добу	101 (51; 510)	100 (25; 638)	120 (50; 734)	1,00	1,00	0,91
Кількість хворих з епізодами СВПТ, абс. кількість (%)	11 (29,7 %)	21 (29,2 %)	18 (48,6 %)	0,95	0,05	0,04
Кількість епізодів СВПТ за добу	6 (2; 8)	4 (3; 6)	4 (2; 6)	1,00	1,00	1,00
Сумарна тривалість епізодів СВПТ, с	20 (9; 26)	20 (10; 28)	17 (8; 20)	1,00	1,00	1,00
Кількість хворих з епізодами ФП, абс. кількість (%)	17 (45,9 %)	28 (38,9 %)	23 (62,2 %)	0,47	0,16	0,02
Кількість епізодів ФП за добу	3 (1; 5)	6 (3; 11)	6 (3; 9)	0,02	0,03	1,00
Сумарна тривалість епізодів ФП, с	35 (14; 74)	59 (18; 220)	226 (46; 419)	0,47	0,001	0,007
Кількість хворих із ШЕ, абс. кількість (%)	9 (24,3 %)	28 (38,9 %)	20 (54,1 %)	0,12	0,009	0,13
Загальна кількість ШЕ за добу	47 (8; 193)	68 (17; 189)	55 (9; 141)	1,00	1,00	1,00
Кількість хворих з парними і груповими ШЕ, абс. кількість (%)	3 (8,1 %)	7 (9,7 %)	9 (24,3 %)	0,78	0,05	0,04
Загальна кількість епізодів парних і групових ШЕ за добу	6 (1; 8)	7 (5; 9)	7 (3; 7)	1,00	1,00	1,00
Кількість хворих з епізодами ББІМ, абс. кількість (%)	13 (35,1 %)	30 (41,7 %)	11 (39,7 %)	0,50	0,61	0,22
Загальна кількість епізодів ББІМ за добу	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1 (1; 2)	1,00	0,72	1,00
Сумарна тривалість епізодів ББІМ, хв	18 (11; 22)	16 (10; 23)	19 (13; 22)	1,00	1,00	1,00
Порогова ЧСС при епізодах ББІМ	98 (91; 110)	115 (99; 126)	113 (97; 129)	0,05	0,43	1,00
Дисперсія PQ, мс	60 (30; 70)	50 (30; 80)	50 (20; 70)	1,00	1,00	1,00
Дисперсія QT, мс	90 (60; 120)	90 (60; 115)	100 (70; 120)	1,00	0,93	0,34
Співвідношення дисперсія PQ/дисперсія QT	0,55 (0,37; 0,88)	0,52 (0,36; 0,84)	0,50 (0,28; 0,72)	1,00	0,80	0,66

ГХ: гіпертонічна хвороба; ВНРА та ВВРА: відносно низький і високий рівень альдостерону відповідно; ПРА: проміжний рівень альдостерону; СЕ: суправентрикулярна екстрасистолія; СВПТ: суправентрикулярна пароксизмальна тахікардія; ФП: фібриляція передсердь; ШЕ: шлуночкова екстрасистолія; ББІМ: безболісова ішемія міокарда; порівняння кількісних величин у 3 групах виконали за Kruskal–Wallis ANOVA test, у 2 групах – за критерієм Mann–Whitney U test, відносних величин (%) – за критерієм χ^2 .

атріовентрикулярним проведенням 2 до 1. Тому неможливо виключити, що в частини пацієнтів як епізоди СВПТ аналізували епізоди тріпотіння передсердь. Наявність епізодів СВПТ, які швидко минають, на нашу думку, може свідчити про електричну нестабільність міокарда передсердь, яка й лежить в основі формування механізму re-entry та є патофізіологічним субстратом для розвитку рецидивуючої форми ФП.

Виходячи з попередніх даних, логічно, що найбільшу кількість випадків із зареєстрованими епізодами ФП спостерігали у групі з ВВРА (62,2 % проти 38,9 % і 45,9 % відповідно). Вірогідність різниці відсотків визначили тільки щодо групи з ПРА ($p = 0,02$). Кількість зареєстрованих за добу епізодів ФП була статистично вищою в пацієнтів із ВВРА та ПРА порівняно з групою з ВНРА (6 і 6 проти 3 за добу, $p = 0,02$ і $p = 0,03$ відповідно), сумарна тривалість цих епізодів за добу була вірогідно вищою у групі ВВРА порівняно з ВНРА та ПРА (226 с проти 35 і 59 с, $p = 0,001$ і $p = 0,007$ відповідно).

Доволі неочікуваним виявився факт, що у 24,3–54,1 % обстежених пацієнтів із ГХ і частими рецидивами ФП протягом доби реєстрували ШЕ в середньому від 47 до 68 епізодів за добу. Кількість цих хворих була вірогідно вищою в групі з ВВРА порівняно з хворими з ВНРА (54,1 % проти 24,3 %, $p = 0,009$). Крім того, у групі з ВВРА реєстрували суттєво вищий відсоток випадків з парною та груповою ШЕ, що досягало статистичної вірогідності щодо інших груп хворих (24,3 % проти 9,7 % та 8,1 %, $p = 0,05$ і $p = 0,04$ відповідно). Безперечно, збільшення активності шлуночкового аритмогенезу в пацієнтів із частими рецидивами ФП, що проявляється

появою парної та групової ШЕ, свідчить про зростання електричної нестабільності міокарда шлуночків унаслідок його гемодинамічного або/та ішемічного перевантаження.

У 35,1–41,7 % пацієнтів, яких обстежили, за даними ХМ ЕКГ визначили епізоди ББІМ із сумарною тривалістю від 16 до 19 хв. У групі пацієнтів із ВНРА порівняно з хворими з ПРА визначили вірогідно меншу порогову ЧСС ішемії (98 проти 115, $p = 0,05$). Останнє свідчило, що епізоди ББІМ у пацієнтів із ВНРА виявили на значно меншій ЧСС, ніж у пацієнтів інших груп. Привертало увагу, що дисперсія інтервалів PQ, QT і співвідношення дисперсії PQ і дисперсії QT не виявляли статистичної вірогідності у проаналізованих групах хворих.

Аналіз структурно-функціонального стану міокарда у хворих із ГХ і частими рецидивами ФП залежно від плазмового рівня альдостерону за даними ЕхоКГ-дослідження (табл. 2) свідчив про відсутність суттєвих розбіжностей за проаналізованими лінійними та об'ємними показниками в різних клінічних групах хворих. У всіх групах спостерігали домінування концентричної гіпертрофії ЛШ – зареєстрована в 78,4 %, 79,2 % і 89,2 % випадків відповідно ($p > 0,18$), достатньо низький відсоток ексцентричної гіпертрофії ЛШ – 18,9 %, 20,8 % та 10,8 % відповідно ($p > 0,18$).

Доведено, що концентрична гіпертрофія ЛШ – один з основних патогенетичних чинників розвитку діастолічної дисфункції ЛШ і наступної дилатації ЛП. Останнє може слугувати морфологічним субстратом для розвитку електричної нестабільності міокарда передсердь і бути причиною розвитку, виникнення частих рецидивів ФП

Таблиця 2. Характер змін структурно-функціонального стану міокарда в пацієнтів із гіпертонічною хворобою та частими рецидивами фібриляції передсердь залежно від плазматичного рівня альдостерону, Ме (Q25; Q75).

Показники, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ і ФП і ВНРА (n = 37)	Хворі на ГХ і ФП і ВПРА (n = 72)	Хворі на ГХ і ФП і ВВРА (n = 37)	P1–2	P1–3	P2–3
КДР, мм	50 (49; 55)	53 (50; 56)	52 (48; 54)	0,26	1,00	0,66
КСР, мм	35 (32; 37)	35 (33; 38)	34 (32; 36)	1,00	1,00	0,77
ТЗСЛШ _д , мм	12 (11; 13)	12 (11; 12)	12 (11; 13)	1,00	1,00	0,40
ТМШП _д , мм	12 (11; 14)	12 (11; 13)	12 (12; 14)	1,00	0,34	0,44
ВТМ	0,46 (0,42; 0,52)	0,45 (0,42; 0,50)	0,49 (0,43; 0,56)	1,00	1,00	0,16
іММЛШ, г/м ²	124 (114; 139)	126 (116; 145)	130 (116; 155)	1,00	1,00	1,00
dA, мм	31 (29; 34)	32 (29; 35)	33 (30; 35)	0,53	0,88	1,00
ФВ _{глоб} , %	64 (60; 67)	65 (61; 67)	65 (62; 68)	0,77	1,00	1,00
ПШ, мм	26 (24; 30)	29 (25; 32)	28 (26; 31)	0,14	0,46	1,00
ПШ/КДР	0,52 (0,47; 0,60)	0,55 (0,48; 0,61)	0,54 (0,49; 0,60)	1,00	1,00	1,00
ПП, мм	37 (34; 41)	38 (32; 41)	37 (33; 42)	1,00	1,00	1,00
Кількісні та відносні характеристики розмірів лівого передсердя						
ЛП, мм	42 (39; 44)	42 (40; 45)	42 (39; 44)	1,00	1,00	1,00
іЛП, мм/м ²	20,8 (19,3; 22,2)	21,3 (19,1; 22,9)	20,6 (19,2; 23,1)	1,00	1,00	1,00
ОЛП, мл	73 (56; 89)	76 (57; 90)	72 (57; 85)	1,00	1,00	1,00
іОЛП, мл/м ²	35,6 (31,7; 45,3)	38,0 (30,0; 44,0)	34,7 (28,9; 45,3)	1,00	1,00	1,00
ОЛП/ММЛШ, мл/г	0,28 (0,25; 0,32)	0,28 (0,23; 0,33)	0,25 (0,21; 0,32)	1,00	0,87	0,99
ЛП/КДР	0,62 (0,56; 0,69)	0,62 (0,57; 0,69)	0,63 (0,58; 0,68)	1,00	1,00	1,00
ЛП/ПП	1,12 (1,00; 1,29)	1,13 (1,02; 1,26)	1,13 (1,00; 1,27)	1,00	1,00	1,00
Типи структурно-геометричного ремоделювання лівого шлуночка за Ganau						
Нормальна геометрія	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Концентричне ремоделювання	1 (2,7 %)	0 (0)	0 (0)	0,16	0,31	-
Концентрична гіпертрофія	29 (78,4 %)	57 (79,2 %)	33 (89,2 %)	0,92	0,20	0,19
Ексцентрична гіпертрофія	7 (18,9 %)	15 (20,8 %)	4 (10,8 %)	0,81	0,32	0,19
Показники діастолічної функції						
Ve/Va	0,80 (0,70; 1,20)	0,85 (0,70; 1,20)	0,90 (0,70; 1,20)	1,00	1,00	1,00
IVRT, мс	96 (84; 104)	91 (81; 105)	92 (79; 110)	0,95	1,00	1,00
DT, мс	213 (188; 239)	212 (186; 235)	202 (186; 222)	1,00	0,46	0,93
S/D легеневих вен	1,41 (1,26; 1,51)	1,42 (1,28; 1,57)	1,41 (1,27; 1,51)	1,00	1,00	1,00
E/e' середнє	6,9 (6,0; 8,3)	6,8 (5,6; 7,8)	7,0 (6,1; 7,9)	1,00	1,00	1,00
Типи діастолічної дисфункції						
Нормальна	5 (13,5 %)	15 (20,8 %)	8 (21,6 %)	0,35	0,35	0,92
Ригідний тип	26 (70,3 %)	50 (69,4 %)	26 (70,3 %)	0,92	1,00	0,92
Псевдонормальний тип	6 (16,2 %)	6 (8,3 %)	3 (8,1 %)	0,21	0,28	0,96
Оцінювання функціонального стану клапанного апарату						
Максимальна V трансмітрального кровотоку, м/с	1,10 (0,86; 1,29)	1,13 (0,94; 1,30)	1,07 (0,96; 1,27)	1,00	1,00	1,00
Мітральна регургітація	27 (73,0 %)	47 (65,3 %)	29 (78,4 %)	0,41	0,58	0,15
1 ступінь	18 (48,6 %)	37 (51,4 %)	17 (45,9 %)	0,78	0,81	0,59
2 ступінь	9 (24,4 %)	10 (13,9 %)	12 (32,5 %)	0,17	0,43	0,02
Максимальна V транстрикуспідального кровотоку, м/с	0,60 (0,51; 0,71)	0,61 (0,49; 0,72)	0,64 (0,54; 0,74)	1,00	1,00	1,00
Трикуспідальна регургітація	14 (37,8 %)	32 (44,4 %)	25 (67,6 %)	0,50	0,01	0,02
1 ступінь	11 (29,7 %)	29 (40,3 %)	17 (45,9 %)	0,27	0,15	0,57
2 ступінь	3 (8,1 %)	3 (4,2 %)	8 (21,6 %)	0,39	0,05	0,004
Максимальна V трансаортального кровотоку, м/с	1,30 (1,10; 1,40)	1,30 (1,00; 1,43)	1,32 (1,16; 1,54)	1,00	0,90	0,75
Регургітація на аортальному клапані	8 (21,6 %)	11 (15,3 %)	8 (21,6 %)	0,40	1,00	0,40
1 ступінь	8 (21,6 %)	11 (15,3 %)	7 (18,9 %)	0,40	0,77	0,62
2 ступінь	0 (0)	0 (0)	1 (2,7 %)	-	0,31	0,16

Порівняння кількісних величин у групах проводили за Kruskal–Wallis ANOVA test, у 2 групах – за критерієм Mann–Whitney U test і відносних величин (%) за критерієм χ^2 .

при ГХ. Підтвердженням цієї думки є те, що в більшості (70,3 %, 69,4 % та 70,3 % випадків відповідно) пацієнтів реєстрували ригідний (гіпертрофічний) тип діастолічного трансмітрального кровотоку.

Цікавими, на нашу думку, були результати аналізу функціонального стану клапанного апарату серця. Так, мітральну регургітацію I–II ступеня зареєстрували у 73,0 %, 65,3 % і 78,4 % випадків відповідно. При цьому помірну мітральну регургітацію (II ступеня) спостерігали значно частіше у групі з ВВРА, що досягало статис-

тичної вірогідності щодо групи з ВНРА (32,5 % проти 13,9 %, $p = 0,02$). Згідно з даними наукової літератури, мітральна регургітація призводить до дилатації ЛП і ЛШ унаслідок їхнього об'ємного перевантаження, що може бути причиною розвитку структурної дезорганізації та електричної нестабільності міокарда передсердь [12]. Наявність трикуспідальної регургітації I–II ступеня серед обстежених груп хворих зареєстрували в 37,8 %, 44,4 % і 67,6 % випадків відповідно. Її вірогідно частіше спостерігали в пацієнтів із ВВРА порівняно з хворими

з ВНРА та ПРА ($p = 0,01$ і $p = 0,02$ відповідно). Таку саму закономірність визначили під час аналізу частоти реєстрації помірної трикуспідальної регургітації. Остання була значно вищою у групі з ВВРА порівняно з іншими групами (21,6 % проти 8,1 % і 4,2 %; $p = 0,05$ і $p = 0,004$ відповідно).

Отже, результати показали: відносно високий рівень альдостерону у хворих із ГХ II стадії та частими рецидивами ФП асоціюється з ознаками зростання електричної нестабільності міокарда передсердь і шлуночків, що характеризується вищими середньодобовою ЧСС і ЦІ; збільшенням частоти реєстрації епізодів СВПТ і ФП, кількості та сумарної тривалості цих епізодів за добу; зростанням частоти реєстрації ШЕ (парної та групової); збільшенням частоти реєстрації помірної мітральної та трикуспідальної регургітації.

Зростання середньодобової ЧСС і ЦІ може свідчити про підвищення чутливості міокарда до симпатичних стимулів. Ця закономірність підтверджена і в інших дослідженнях. Так, підвищення ЦІ $> 1,45$ визначали у хворих із катехоламінергічною шлуночковою тахікардією, а також у пацієнтів з частою ШЕ у відповідь на дозоване фізичне навантаження [13].

Як відомо, альдостерон спричиняє накопичення колагену в інтерстиціальному просторі міокарда [6], що призводить до розвитку його фіброзу та зумовлює формування морфологічного субстрату для виникнення ФП. Показано, що експериментально-індукований фіброз на моделях тварин призводить до збільшення частоти виникнення ФП [14]. Виникнення частих нападів ФП зумовлює суттєве (вчетверо) збільшення вмісту колагену та фібронектину-1 у тканинах передсердь [15], замикаючи патологічне коло змін. Результати інших досліджень свідчать, що основні геномні ефекти альдостерону залежать від експресії мінералокортикоїдних рецепторів (МКР). За відсутності вірогідної різниці за рівнем альдостерону пацієнти з ФП порівняно з хворими з синусовим ритмом визначають підвищену експресію МКР. З іншого боку, швидка деполяризація призводить до збільшення експресії МКР через кальційзалежні механізми, тим самим підвищуючи чутливість до альдостерону. Альдостерон збільшує внутрішньоклітинний вміст кальцію та призводить до електричного ремоделювання через геномний (мінералокортикоїдний) шлях без оксидативного стресу. Останні дані наводять на думку, що можливі ефекти альдостерону в передсердях не залежать від кількості гормону, який утворюється локально, натомість залежать від збільшеної кількості МКР у передсердній тканині [16]. Саме експресія цих рецепторів у передсердях значно вища в пацієнтів із ФП [17].

У дослідженні T. Dartsch et al. (2003) спостерігали розвиток гіпертрофії лівого шлуночка, подовження інтервалу QT, збільшення кількості ШЕ та виникнення нестійкої шлуночкової тахікардії при незміненому рівні артеріального тиску в щурів, які протягом 4 тижнів отримували альдостерон. Дослідники зробили висновки: хронічне підвищення альдостерону викликає незалежно від артеріальної гіпертензії структурне та електричне ремоделювання міокарда, що призводить до підвищеного ризику виникнення злоскісних шлуночкових аритмій [18]. Можливо, цим слід пояснити збільшення частоти реєстрації ШЕ, парних і групових ШЕ в пацієнтів

із ГХ і відносно високим плазмовим рівнем альдостерону, яке ми виявили.

Вагома роль мітральної регургітації в розвитку та виникненні частих рецидивів ФП підтримується й іншими дослідниками. Так, у дослідженні Z. M. Gertz et al. (2011) показано, що в пацієнтів із мітральною регургітацією рецидиви ФП після процедури радіочастотної абляції були значно частішими, ніж у хворих без клапанної патології. Щодо асоціації плазмового рівня альдостерону з клапанними ураженнями серця в фаховій літературі наведені неоднозначні дані [19].

Результати дослідження Qian Yongjun (2013) доводять, що в пацієнтів із різною етіологією ураження мітрального клапана та ФП спостерігали вірогідно вищий рівень експресії локального та циркулюючого ангіотензину II та локального альдостерону порівняно з хворими без аритмії. Дослідники показують, що в пацієнтів із мітральною регургітацією наявність ФП асоціювалася тільки з підвищенням експресії локального ангіотензину II [20]. В іншому дослідженні, в якому вивчали морфологічний характер структурного ремоделювання ЛП після заміни мітрального клапана, фіксували значно вищий ступінь фіброзування міокарда передсердь у групі пацієнтів із ФП порівняно з групою з синусовим ритмом. Об'ємна частка колагену була значно більшою в хворих із мітральним стенозом порівняно з групою з мітральною недостатністю. Автори припускають, що характер структурного ремоделювання ЛП асоціюється як із наявністю ФП, так і з мітральними вадами серця [21]. Варто врахувати, що розвиток ФП спричиняє ремоделювання всіх камер серця та дилатацію фіброзних кілець атріовентрикулярних клапанів. Це може призвести до виникнення мітральної та трикуспідальної регургітації.

У роботі X. Zhou (2002) показано, що ФП викликає більш виражену дилатацію фіброзного кільця трикуспідального клапана, ніж мітрального. Так, у третини пацієнтів із ФП зареєстровано помірну та тяжку трикуспідальну регургітацію за відсутності випадків зі значущою мітральною регургітацією. Автори пояснюють ці результати тим, що фіброзний каркас менше розвинений у фіброзному кільці трикуспідального, ніж мітрального клапана [22].

Висновки

1. У хворих на ГХ II стадії та з частими рецидивами ФП відносно високий рівень альдостерону (> 184 пг/мл) асоціюється з ознаками зростання електричної нестабільності міокарда передсердь і шлуночків, що характеризується вищими середньодобовою ЧСС і ЦІ; збільшенням частоти реєстрації епізодів СВПТ і ФП; кількістю та сумарною тривалістю епізодів ФП за добу; зростанням частоти реєстрації ШЕ, зокрема парної та групової.

2. У пацієнтів із ГХ II стадії та частими рецидивами ФП відносно високий рівень альдостерону асоціюється зі збільшенням частоти реєстрації помірної мітральної та трикуспідальної регургітації.

Перспективи подальших досліджень полягають у встановленні прогностичного значення рівня альдостерону та можливості фармакологічної корекції цих змін у хворих на ГХ із частими рецидивами ФП.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Іванов В. П., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 3, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Данілевич Т. Д., асистент каф. пропедевтики внутрішньої медицини, здобувач каф. внутрішньої медицини № 3, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, лікар-кардіолог палати інтенсивної терапії кардіологічного відділення для хворих із порушеннями ритму КЗ «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології», Україна.

Сведения об авторах:

Иванов В. П., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины № 3, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Данилевич Т. Д., ассистент каф. пропедевтики внутренней медицины, соискатель каф. внутренней медицины № 3, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, врач-кардиолог палаты интенсивной терапии кардиологического отделения для больных с нарушениями ритма КЗ «Винницкий региональный клинический лечебно-диагностический центр сердечно-сосудистой патологии», Украина.

Information about authors:

Ivanov V. P., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 3, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Danilevych T. D., MD, Assistant of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, External PhD Candidate from the Department of Internal Medicine № 3, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Cardiologist of the Intensive Care Ward of the Cardiology Department for Patients with Heart Rhythm Disorders, Vinnytsia Regional Center of Cardiovascular Pathology, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 10.01.2018

Після доопрацювання / Revised: 15.01.2018

Прийнято до друку / Accepted: 24.01.2018

Список літератури

- [1] Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Фібриляція передсердь / О.І. Жарінов, Т.В. Талаєва, О.М. Ліщишина та ін. // Рекомендації Робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України. – К., 2016. – С. 11, 17.
- [2] 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz, et al. // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31(7). – P. 1281–357.
- [3] Іванов В.П. Роль альдостерону в розвитку фібриляції передсердь, антиальдостеронова концепція в upstream-терапії / В.П. Іванов, Т.Д. Данілевич // *Кардіологія: от науки к практике.* – 2016. – №1. – С. 89–101.
- [4] Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism / P. Milliez, X. Girerd, P. Plouin, et al. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2005. – Vol. 45. – Issue 8. – P. 1243–1248.
- [5] Воронков Л.Г. Альдостерон и его блокада при сердечно сосудистой патологии / Л.Г. Воронков // *Серцева недостатність.* – 2013. – №1. – С. 53–61.
- [6] Aldosterone promotes atrial fibrillation / J.-C. Reil, M. Hohl, S. Selejan, et al. // *European Heart Journal.* – 2012. – Vol. 33. – Issue 16. – P. 2098–2108.
- [7] Амбулаторне ЕКГ-моніторування / О.С. Сичов, М.І. Лутай, О.М. Романова та ін. // Рекомендації Асоціації кардіологів України. – К., 2010. – 44 с.
- [8] Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi, et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2015. – Vol. 28(1). – P. 1–39.e14.

- [9] Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R. Devereux, M. Roman, et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 19. – Issue 7. – P. 1550–1558.
- [10] Рекомендації з ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночка [Електронний ресурс] / В.М. Коваленко, О.С. Сичов, М.М. Долженко та ін. // Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії. – 2016. – Режим доступу <http://www.webcardio.org/rekomendatsiji-z-ekhkardiografichnoji-otsinky-diastolichnoji-funksiji-livogho-shlunochka.aspx>.
- [11] Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва : МедиаСфера, 2006. – 312 с.
- [12] Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця. Проект рекомендацій робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської громадської організації «Асоціація фахівців з ехокардіографії» [Електронний ресурс] / В.М. Коваленко, Ю.А. Іванів, М.М. Долженко та ін. // *Новости медицины и фармации. Кардиология.* – 2011. – №359. – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/16880>.
- [13] Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование в обследовании больных с нарушениями ритма сердца / Л.М. Макаров, В.Н. Комолотова // *Неинвазивная диагностика в клинической аритмологии.* – 2009. – Розд.1. – С. 119–156.
- [14] Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1 / S. Verheule, T. Sato, T.T. Everett, et al. // *Circulation Research.* – 2004. – Vol. 94. – Issue 11. – P. 1458–1465.
- [15] Atrial cardiomyocyte tachycardia alters cardiac fibroblast function: A novel consideration in atrial remodeling / B. Burstein, X.Y. Qi, Y.H. Yeh, et al. // *Cardiovascular Research.* – 2007. – Vol. 76. – Issue 3. – P. 442–452.
- [16] Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation / C.T. Tsai, F.T. Chaing, C.D. Tseng, et al. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2010. – Vol. 55. – Issue 8. – P. 758–770.
- [17] Pei D.A. Expression of mineralocorticoid receptor and 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human atria during chronic atrial fibrillation: study of 25 cases / D.A. Pei, L. Li, Z.Y. Xu // *Xu Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2007. – Vol. 87. – P. 816–819.
- [18] Aldosterone induces electrical remodeling independent of hypertension / T. Dartsch, R. Fischer, A. Gapelyuk, et al. // *International Journal of Cardiology.* – 2013. – Vol. 164(2). – P. 170–178.
- [19] The impact of mitral regurgitation on patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation / Z.M. Gertz, A. Raina, S.E. Mountantonakis, et al. // *Europace.* – 2011. – Vol. 13. – Issue 8. – P. 1127–1132.
- [20] Circulating and local renin-angiotensin-aldosterone system express differently in atrial fibrillation patients with different types of mitral valvular disease / Y. Qian, Y. Liu, H. Tang, et al. // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* – 2013. – Vol. 14(3). – P. 204–211.
- [21] Different structural remodeling in atrial fibrillation with different types of mitral valvular diseases / Q. Yongjun, M. Jun, T. Hong, et al. // *EP Europace.* – 2010. – Vol. 12(3). – P. 371–377.
- [22] Impact of atrial fibrillation on tricuspid and mitral annular dilatation and valvular regurgitation / X. Zhou, Y. Otsuji, S. Yoshifuku, et al. // *Circ. J.* – 2002. – Vol. 66. – Issue 10. – P. 913–916.

References

- [1] Zharinov, O. I., Talaieva, T. V., Lishchysyna, O. M., Bozhko, L. I., Hetman, T. V., Zalevskiy, V. P., et al. (2016). Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. Fibriliatsiia peredserd. [Guidelines for the management of atrial fibrillation]. *Rekomendatsii Robochoi hrupy z porushen rytmu sertsia Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy*. (P. 11, 17). Kyiv. [in Ukrainian].
- [2] Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redón, J., Zanchetti, A., Böhm, M., et al. (2013). ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 31(7), 1281–357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- [3] Ivanov, V. P., & Danilevich, T. D. (2016). Rol aldosteronu v rozvytku fibriliatsii peredserd, antyaldosteronova kontseptsiiia v upstream-terapii [Role of aldosterone in atrial fibrillation, mineralocorticoid receptor antagonists conception in upstream-therapy]. *Kardiologiya: ot nauki k praktike*, 1, 89–101. [in Ukrainian].
- [4] Milliez, P., Girerd, X., Plouin, P. F., Blacher, J., Safar, M. E., & Mourad, J. J. (2005). Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(8), 1243–1248. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.015.
- [5] Voronkov, L. H. (2013). Aldosteron i ego blokada pri serdechno sosudistoj patologii [Aldosterone and it's blockade in cardiovascular pathology]. *Sertseva nedostatnist*, 1, 53–61. [in Russian].

- [6] Reil, J. -C., Hohl, M., Selejan, S., Lipp, P., Drautz, F., Kazakow, A., et al. (2012) Aldosterone promotes atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 33(16), 2098–108. doi: 10.1093/eurheartj/ehz266.
- [7] Sychoy, O. S., Lutai, M. I., Romanova, O. M., et al. (2010) Ambulatorne EKH-monitoruvannya. [Ambulatory ECG monitoring]. *Rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy*, (P. 44). Kyiv. [in Ukrainian].
- [8] Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afkalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., et al. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 28(1), 1–39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
- [9] Ganau, A., Devereux, R. B., Roman, M. J., de Simone, G., Pickering, T. G., Saba, P. S., et al. (1992) Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 19(7), 1550–1558.
- [10] Kovalenko, V. M., Sychoy, O. S., Dolzhenko, M. M., Ivaniv, Yu. A., Deiak, S. I., Potashev, S. V., & Nosenko, N. M. (2016). Rekomendatsii z ekhokardiografichnoi otsinky diastolichnoi funktsii livoho shlunochka. [Guidelines for the management of echocardiographic assessment of the left ventricular diastolic function]. *Rekomendatsii robochoi hrupy z funktsionalnoi diahnozyky Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy ta Vseukrainskoi asotsiatsii fakhivtsiv z ekhokardiografii*. Retrieved from <http://www.webcardio.org/rekomendatsii-z-ekhokardiografichnoi-otsinky-diastolichnoi-funktsii-livogho-shlunochka.aspx>. [in Ukrainian].
- [11] Rebrova, O. Yu. (2006) *Statisticheskij analiz medicinskih danykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]*. Moscow: MediaSfera. [in Russian].
- [12] Kovalenko, V. M., Ivaniv, Yu. A., Dolzhenko, M. M., Deiak, S. I., Potashev, S. V., & Nosenko, N. M. (2011). Kilisna ekhokardiografichna otsinka porozhnyn sertsia. Proekt rekomendatsii robochoi hrupy z funktsionalnoi diahnozyky Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy ta Vseukrainskoi hromadskoi orhanizatsii «Asotsiatsiia fakhivtsiv z ekhokardiografii» [Draft guidelines for the management of quantitative echocardiographic evaluation of the hearts cavities: the Task Force of the Working Group of the Ukraine Association of Cardiologists and Ukrainian Public Organization «Association of Specialists in Echocardiography»]. *Novosti medicyny i farmacii. Kardiologiya*, 359. Retrieved from http://www.mif-ua.com/archive/article_print/16880. [in Ukrainian].
- [13] Makarov, L. M., & Komolyatova, V. N. (2009) Kholterovskoe monitoringovanie v obsledovanii bol'nykh s narusheniyami ritma serdca [Holter monitoring in the examination of the patients with heart rhythm disorders]. *Neinvazivnaya diagnostika v klinicheskoy aritmologii*, 1, 119–156. [in Russian].
- [14] Verheule, S., Sato, T., Everett, T. T., Engle, S. K., Otten, D., Rubart-von der Lohe, M., et al. (2004) Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1. *Circulation Research*, 94(11), 1458–1465. doi: 10.1161/01.RES.0000129579.59664.9d.
- [15] Burstein, B., Qi, X. Y., Yeh, Y. H., Calderone, A., & Nattel, S. (2007) Atrial cardiomyocyte tachycardia alters cardiac fibroblast function: A novel consideration in atrial remodeling. *Cardiovascular Research*, 76(3), 442–452. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.07.013.
- [16] Tsai, C. T., Chaing, F. T., Tseng, C. D., Hwang, J. -J., Kuo, K. -T., Wu, C. -K., et al. (2010) Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(8), 758–770. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.045.
- [17] Pei, D. A., Li, L., & Xu, Z. Y. (2007) Expression of mineralocorticoid receptor and 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human atria during chronic atrial fibrillation: study of 25 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 87, 816–819.
- [18] Dartsch, T., Fischer, R., Gapelyuk, A., Weiergraeber, M., Ladage, D., Schneider, T., et al. (2013) Aldosterone induces electrical remodeling independent of hypertension. *International Journal of Cardiology*, 164(2), 170–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.06.100.
- [19] Gertz, Z. M., Raina, A., Mountantonakis, S. E., Zado, E. S., Callans, D. J., Marchlinski, F. E., et al. (2011) The impact of mitral regurgitation on patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*, 13(8), 1127–32. doi: 10.1093/europace/eur098.
- [20] Qian, Y., Liu, Y., Tang, H., Zhou, W., Jiang, L., Li, Y., et al. (2013) Circulating and local renin-angiotensin-aldosterone system express differently in atrial fibrillation patients with different types of mitral valvular disease. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 14(3), 204–211. doi: 10.1177/1470320312460897.
- [21] Yongjun, Q., Jun, M., Hong, T., Guo, Y., Yiling, D., Dongming, W., et al. (2010) Different structural remodelling in atrial fibrillation with different types of mitral valvular diseases. *EP Europace*, 12(3), 371–377. doi: 10.1093/europace/eup438.
- [22] Zhou, X., Otsuji, Y., Yoshifuku, S., Yuasa, T., Zhang, H., Takasaki, K., et al. (2002) Impact of atrial fibrillation on tricuspid and mitral annular dilatation and valvular regurgitation. *Circ. J.*, 66(10), 913–6.

The electrical axis of the heart in patients with atrial fibrillation before and after radiofrequency ablation

S. V. Rybchynskiy¹, M. S. Brynza¹, D. Ye. Volkov², M. I. Yabluchanskyi¹

¹V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine, ²SI "Zaitsev V. T. Institute of General and Urgent Surgery NAMS of Ukraine", Kharkiv

Aim – to study changes of the electrical axis of the heart in patients with atrial fibrillation before and after radiofrequency ablation with pulmonary veins isolation.

Materials and methods. Data from the study of heart electrical axis (HEA) position in 40 patients (24 men and 16 women) with atrial fibrillation before and during acute postoperative period (3–7 days) after performed radiofrequency ablation with pulmonary vein isolation (RFA PVI) were presented. The values of vector α angle of HEA (α F QRS) and its projections to the frontal (α QRS max F), the sagittal (α QRS max Si) and the horizontal plane (α QRS max H) were determined for the averaged complex in 5 seconds. Patients were divided into 3 groups: the group 1 – normal position of HEA $\alpha = 30$ – 70 ($n = 10$), the group 2 – deviations of HEA to the left $\alpha < 30$ ($n = 23$) and the group 3 – deviations of HEA to the right – $\alpha > 70$ ($n = 7$). The analysis of the changes reliability after the operation was carried out using the Wilcoxon test.

Results. It has been established that the initially bimodal distribution of resultant vector with maxima in the groups 1 and 2 changed to a unimodal asymmetric with a maximum value displacement to the group 1 region. The changes in α F QRS max projections on a plane yielded little information. There was a change in the resultant α F QRS in all patients after RFA PVI and in one third (32.5 %) of the patients normalizing of the HEA position took place, and in 5 % – an increase in α F QRS with the transition to the group 3.

Conclusions. A further study of α F QRS changes, a comparison of α F QRS and the atrial vector are required.

Key words:

atrial fibrillation, catheter ablation.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (5), 615–618

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.5.141643

E-mail:
m.yabluchanskyi@karazin.ua

Електрична вісь серця в пацієнтів із фібриляцією передсердь до та після перенесеної радіочастотної абляції

С. В. Рибчинський, М. С. Бринза, Д. Є. Волков, М. І. Яблучанський

Мета роботи – вивчити зміни електричної осі серця в пацієнтів із фібриляцією передсердь до і після радіочастотної абляції з ізоляцією легеневих вен.

Матеріали та методи. Наведені дані вивчення зміни положення електричної осі серця (ЕВС) у 40 пацієнтів (24 чоловіки та 16 жінок) з фібриляцією передсердь до і в гострий післяопераційний період (3–7 доба) після перенесеної радіочастотної абляції з ізоляцією легеневих вен (РЧА ЛВ). Встановлювали значення вектора кута α ЕВС (α F QRS) і його проєкцій на фронтальну (α QRS max F), сагітальну (α QRS max Si) і горизонтальну площини (α QRS max H) за усередненим комплексом за 5 секунд. Пацієнтів поділили на 3 групи: група 1 – нормального положення ЕВС $\alpha = 30$ – 70 ($n = 10$), група 2 – відхилення ЕВС вліво $\alpha < 30$ ($n = 23$), група 3 – відхилення ЕВС вправо – $\alpha > 70$ ($n = 7$). Аналіз вірогідності змін після операції виконали з використанням тесту Вілкоксона.

Результати. Встановлено, що спочатку бімодальний розподіл результуючого вектора з максимумами у групах 1 і 2 змінюється на одномодальний асиметричний зі зміщенням максимуму значень в область групи 1. Зміни проєкцій α F QRS max на площини були малоінформативними. Після РЧА ЛВ у всіх пацієнтів відбувається зміна результуючого α F QRS, у третини (32,5 %) пацієнтів відбувається нормалізація ЕВС, у 5 % – збільшення α F QRS із переходом у групу 3.

Висновки. Потрібне наступне дослідження зміни α F QRS, порівняння змін кута α F QRS і передсердного вектора.

Ключові слова:

фібриляція передсердь, радіочастотна абляція.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 615–618

Электрическая ось сердца у пациентов с фибрилляцией предсердий до и после перенесенной радиочастотной абляции

С. В. Рыбчинский, М. С. Брынза, Д. Е. Волков, Н. И. Яблучанский

Цель работы – изучить изменения электрической оси сердца у пациентов с фибрилляцией предсердий до и после радиочастотной абляции с изоляцией легочных вен.

Материалы и методы. Представлены данные изучения изменения положения электрической оси сердца (ЭОС) у 40 пациентов (24 мужчины и 16 женщин) с фибрилляцией предсердий до и в острый послеоперационный период (3–7 сутки) после перенесенной радиочастотной абляции с изоляцией легочных вен (РЧА ЛВ). Определяли значения вектора угла α ЭОС (α F QRS) и его проєкций на фронтальную (α QRS max F), сагитальную (α QRS max Si) и горизонтальную плоскости (α QRS max H) по усредненному комплексу за 5 секунд. Пациенты разделены на 3 группы: группа 1 – нормального положения ЭОС $\alpha = 30$ – 70 ($n = 10$), группа 2 – отклонения ЭОС влево $\alpha < 30$ ($n = 23$), группа 3 – отклонения ЭОС вправо – $\alpha > 70$ ($n = 7$). Анализ достоверности изменений после операции проводили с использованием теста Вилкоксона.

Результаты. Установлено, что изначально бимодальное распределение результирующего вектора с максимумами в группах 1 и 2 изменяется на одномодальное ассиметричное со смещением максимума значений в область группы 1. Изменения проєкций α F QRS max на плоскости были малоинформативными. После РЧА ЛВ у всех пациентов происходит изменение результирующего α F QRS, у трети (32,5 %) пациентов происходит нормализация ЭОС, у 5 % – увеличение α F QRS с переходом в группу 3.

Выводы. Требуется дальнейшее исследование изменения α F QRS, сравнение изменений угла α F QRS и предсердного вектора.

Ключевые слова:

фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 615–618

Introduction

Atrial fibrillation (AF) – one of the most common arrhythmias in clinical practice, it is a significant cause of strokes, heart failure and cardiovascular death in the world [1–3]. The leading method of AF treatment in view of conservative therapy ineffectiveness is radiofrequency catheter ablation (RFA) with the pulmonary veins isolation (PVI) [2,4]. One of the RFA PVI effects is the change in the heart electrical axis (HEA), which, however, has been studied extremely little, mainly relating only atria [5–9].

Aim

To study changes of the electrical axis of the heart in patients with atrial fibrillation before and after radiofrequency ablation with pulmonary veins isolation.

Materials and methods

40 patients aged 58.0 ± 9.7 years ($M \pm sd$) (16 – female, 24 – male) with AF were examined in the Department of Ultrasound and Instrumental Diagnostics with Miniinvasive Interventions of SI “Zaycev V. T. Institute of General and Urgent Surgery of NAMS of Ukraine”. All patients had been undergone RFA PVI in period from 2015 to 2017.

The α angle values were measured in projections to the frontal (α QRS max F), the sagittal (α QRS max Si) and the horizontal plane (α QRS max H), as well as the resulting vector of HEA (α F QRS) before and during the acute postoperative period (3–7 days) after RFA PVI on the averaged complex for a period of 5 seconds in 12 leads of the standard ECG, recorded on the computer cardiograph of HAI Medica “Cardiolab +” (Kharkiv, Ukraine).

According to the HEA position depending on the angle α value, 3 groups of patients were identified: the group 1 – normal HEA position $\alpha = 30^\circ$ – 70° ($n = 10$), the group 2 – left HEA deviation $\alpha < 30^\circ$ ($n = 23$) and the group 3 – deviation of HEA to the right – $\alpha > 70^\circ$ ($n = 7$).

In the generated database in Microsoft Excel, Statistica 10, the obtained data were processed in programs

using standard statistical procedures. Calculations for nonparametric data: absolute – n (number) and p (%), units). Parametric data mean (M , units) and standard deviation (sd , units). The analysis of distribution was performed using asymmetry, kurtosis and median (γ , units). A statistical significance analysis of the differences in α angle changes before and after RFA PVI was performed using the Wilcoxon test, the significance level was set at $P < 0.05$.

Results and discussion

The α F QRS angle distribution among all patients was bimodal with maxima in the groups 1 and 2 before performing RFA PVI (Fig. 1). After RFA PVI the α F QRS angle distribution became asymmetric unimodal (asymmetry $\gamma = -0.79$, excess $\gamma = -0.2$) with the displacement of the values peak to the right, into the region of the group 2 (change of median from 25.5 to 38) (Figure 1). The median value of α F QRS angle in the groups 1 and 3 was slightly decreased, but in the group 2 it was significantly reduced.

Distributions of α QRS max angle for the frontal (A), horizontal (B) and sagittal (C) planes projections are shown in Fig. 2. In each plane the original form of α QRS max values distribution was preserved. In the frontal and horizontal planes there was a decrease in the median value for each group. In the sagittal plane the order of medians positions before RFA on the graph was different from the other planes: the group 3 has a more left-handed position than the groups 2 and 1, and medians positions changed after RFA to the ordinary order in the other planes – for the groups 2, 1 and 3.

In the frontal and horizontal planes the median value for each group decreased; in the sagittal plane the decrease occurred in the group 1 and increase – in the groups 2 and 3.

Statistically significant changes in the α F QRS angle and its projections on planes were revealed in the horizontal plane in the general group with a change in the mean α F QRS towards the HEA deviation to the left (from 36.02° to 30.53°) ($P < 0.05$). Similarly, in the horizontal plane a marked decrease in the mean α F QRS angle value in the group 2 (from 21.21° to 8.78°) was statistically significant ($P < 0.05$).

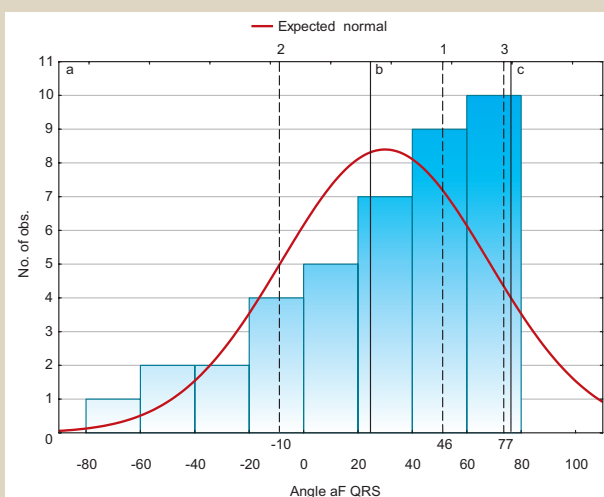
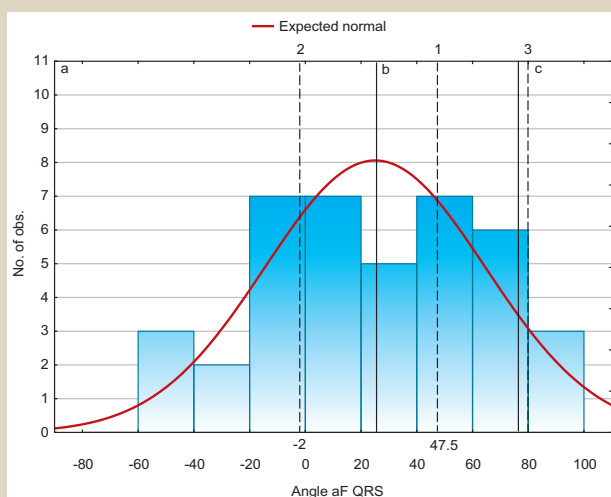


Fig. 1. α F QRS angles distribution before (on the left) and after (on the right) performing RFA PVI in the groups 1 (b), 2 (a), 3 (c), median values of angles in each group (1, 2, 3, respectively).

In the sagittal plane there was an increase in the mean α F QRS in the general group (from 40.97° to 47.53°) ($P < 0.05$). In the other planes no statistically significant changes were detected.

Data on transitions of patients from one to another group after RFA PVI are presented in *Table. 1*.

Before RFA PVI the group 1 accounted 25.0 %, the group 2 – 57.5 % and the group 3 – 17.5 % of patients. After RFA PVI in the group 1 was 52.5 %, in the group 2 – 35.0 %, in the group 3 – 12.5 % of patients. In 37.5 % ($n = 15$) of patients α angle deviation with change of group after RFA occurred. At the same time, 32.5 % ($n = 13$) of

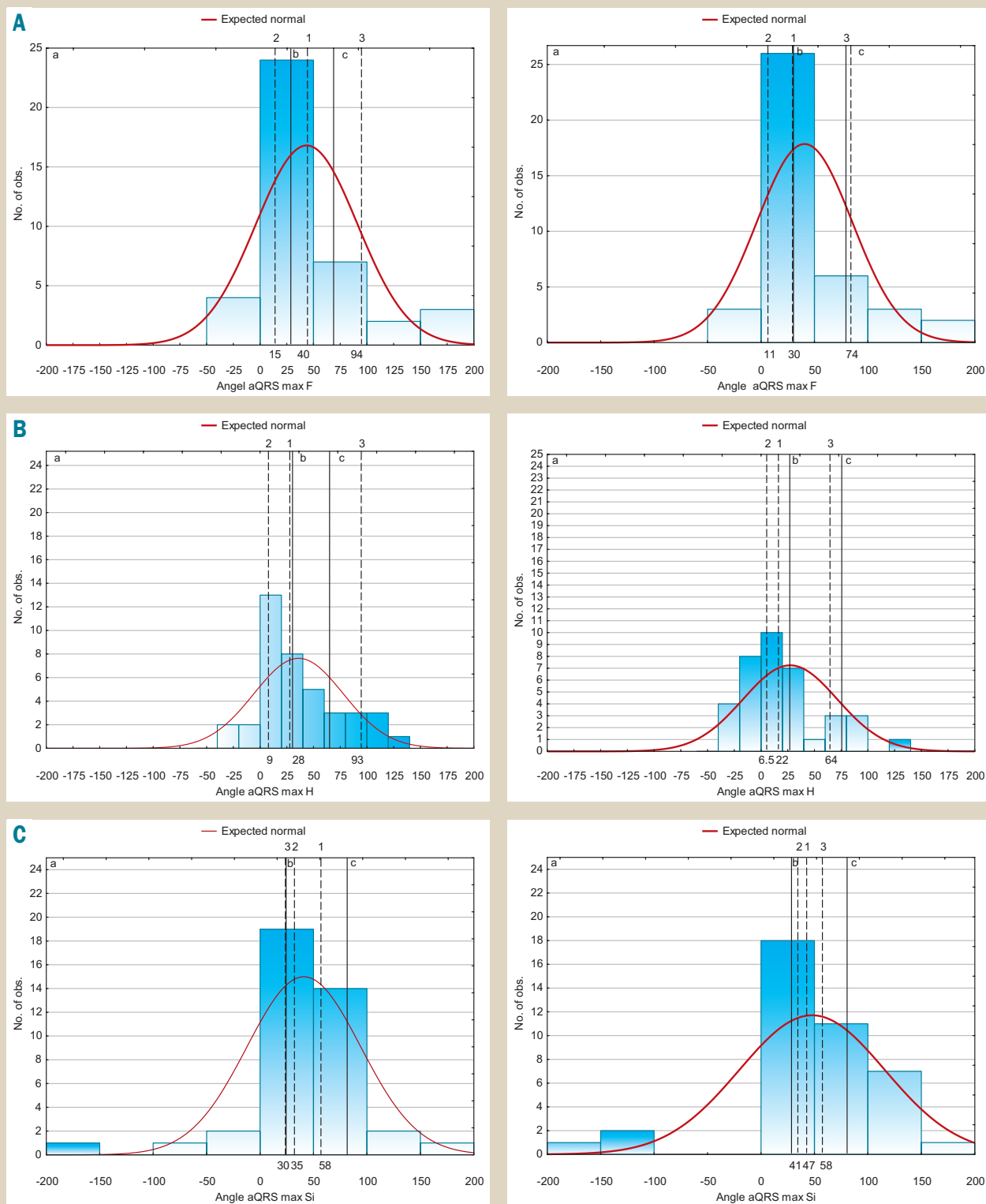


Fig. 2. Distributions of aQRS max angle F (A), aQRS max angle H (B), aQRS max angle Si (C) before (on the left) and after (on the right) RFA PVI in the groups 1 (b), 2 (a), 3 (c), median values of angles in each group (1, 2, 3, respectively).

Table 1. Number of patients in groups before and after RFA PVI with display of their transitions from one to another group

Groups of patients	Number of patients before ablation	Number of patients after ablation	Transition to the group 1	Transition to the group 2	Transition to the group 3
Group 1	10	21	–	–	2
Group 2	23	14	9	–	–
Group 3	7	5	4	–	–

patients had a change in α angle towards the normalization of HEA position, they transferred to the group 1 from the group 2. In 5 % ($n = 2$) there was a change in α F QRS angle with transition to the group 3.

Changes of α F QRS angle in patients with AF after RFA PVI have not been studied previously. Variety of α F QRS angles, we found in the early postoperative period with the HEA deviation to the right, can not be explained from the point of view of existing mechanisms known today, because it is acute, not long-term [6, 10–12]. The possible cause of its change may be PVI during RFA. The evidence for this argument is the transitions of patients from one to another group after RFA, when their maximum number is concentrated in the group 1 from the group 2.

The obtained data also shows the diagnostic significance of α F QRS angle against values of its projections on the planes due to the significant change in the first relatively non-significant changes of the others after the RFA PVI in the acute postoperative period.

Conclusions

1. In patients with AF in the acute postoperative period a significant transformation of α F QRS angle distribution from bimodal with maxima in the groups 1 and 2 in a single-modal one occurs with a maximum displacement to the right in the region of the HEA normal position.

2. For the HEA position in patients with AF after RFA PVI the resultant vector α F QRS angle is informative but its projections on the planes are low informative.

Prospects for further research. It seems advisable to compare α F QRS angle changes with the atrial vector changes in patients with AF undergoing RFA PVI.

Funding

The investigation was carried out within the framework of the research work «Pharmacological and intervention approaches to the therapy of patients with cardiac rhythm disturbances and arterial hypertension» (state registration number 0116U000973).

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

Rybchynskiy S. V., MD, Assistant of the Department of Internal Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.
Brynza M. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Medical Faculty, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.
Volkov D. Ye., MD, PhD, Senior Scientific Researcher, Head of the Department, SI "Zaitsev V. T. Institute of General and Urgent Surgery NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine.
Yabluchanskyi M. I., MD, PhD, DSc, Professor, Medical Faculty, Head of the Department of Internal Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Рибчинський С. В., асистент каф. внутрішньої медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.
Бринза М. С., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.
Волков Д. Є., канд. мед. наук, старший науковий співробітник, зав. відділення, ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України», м. Харків.
Яблучанський М. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

Сведения об авторах:

Рыбчинский С. В., ассистент каф. внутренней медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.
Брынза М. С., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины, медицинский факультет, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.
Волков Д. Е., канд. мед. наук, старший научный сотрудник, зав. отделением, ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В. Т. Зайцева НАМН Украины», г. Харьков.
Яблучанский М. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины, медицинский факультет, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.

Надійшла до редакції / Received: 10.01.2018

Після доопрацювання / Revised: 31.01.2018

Прийнято до друку / Accepted: 02.02.2018

References

- [1] Sychov, O. S. (2012). Fibrillaciya predserdij. Sovremennye podkhody k lecheniyu i profilaktike oslozhnenij u pacientov s soputstvuyushchej patologiej serdca [Atrial fibrillation. Modern approaches to the treatment and prevention of complications in patients with concomitant pathology of the heart]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 6(86), 54–57. [in Russian].
- [2] Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 37(38), 2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- [3] January, C., Wann, L., Alpert, J., Calkins, H., Cigarroa, J., Cleveland, J., et al. (2014). 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(21), e1–e76.
- [4] Prystowsky, E., Padanilam, B., & Fogel, R. (2015). Treatment of Atrial Fibrillation. *JAMA*, 314(3), 278.
- [5] Wecke, L., Poçi, D., Schwieler, J., Johansson, B., Edvardsson, N., Lundahl, G., & Bergfeldt, L. (2013). Vectorcardiography shows cardiac memory and repolarization heterogeneity after ablation of accessory pathways not apparent on ECG. *International Journal of Cardiology*, 166(1), 152–157. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.10.106.
- [6] Houghton, A., & Gray, D. (2014). Making sense of the ECG: a hands-on guide. Boca Raton: CRC Press.
- [7] Yamashita, S., Date, T., Yamane, T., Matsuo, S., Ito, K., Narui, R., et al. (2011). Noninvasive vectorcardiographic evaluation of pulmonary vein–atrial reconnection after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 8(9), 1398–1403. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.04.023.
- [8] Mikio, S., Yasuya, I., Takahisa, S., Naoya, T., Haruo, H., Teruo, I., et al. (2000). Comparison of Vectorcardiographic and 12-lead Electrocardiographic Detections of Abnormalities in Repolarization Properties due to Preexcitation in Patients with Wolff-Parkinson-White Syndrome. *Japanese Heart Journal*, 41(3), 295–312.
- [9] Karayannides, S., Lundman, P., Friberg, L., & Norhammar, A. (2018). High overall cardiovascular risk and mortality in patients with atrial fibrillation and diabetes: A nationwide report. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 15(1), 31–38. doi: 10.1177/1479164117735013.
- [10] Voronenko, O. S., Brynza, M. S., Volkov, D. E., Lopin, D. O., Martynenko, O. V., & Yabluchansky, M. I. (2016). Heart electrical axis α angle values distribution in patients, undergoing permanent pacemaker implantation. *Journal of V. N. Karazin KhNU. Series «Medicine»*, 31(1), 32–36.
- [11] Pérez Riera, A., Uchida, A., Filho, C., Meneghini, A., Ferreira, C., Schapacknik, E., et al. (2007). Significance of Vectorcardiogram in the Cardiological Diagnosis of the 21st Century. *Clinical Cardiology*, 30(7), 319–323. doi: 10.1002/clc.14.
- [12] Chugh, S. N. (2014). *Textbook of clinical electrocardiography*. New Delhi.

Особливості ремоделювання лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію на тлі подагри

І. О. Данюк, С. Я. Доценко, Д. Г. Рекалов, І. В. Чорна

Запорізький державний медичний університет, Україна

Асоціація подагри з артеріальною гіпертензією (АГ) становить майже 80 % випадків, а ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) і порушення діастолічної функції є закономірним процесом перебудови міокарда в хворих на АГ.

Мета роботи – порівняти особливості ремоделювання ЛШ хворих на АГ у поєднанні з первинною подагрою та хворих на есенціальну АГ без порушень пуринового обміну.

Матеріали та методи. Дослідили 50 чоловіків, які хворі на АГ, що формувалась на тлі первинної подагри, 30 чоловіків, які хворі на есенціальну АГ, та 20 здорових чоловіків. Використовуючи метод ехокардіоскопії, визначили основні показники систолічної, діастолічної функції ЛШ. Дослідили концентрацію сечової кислоти в сироватці крові та показники ліпідограми.

Результати. Встановили вірогідне збільшення об'ємних показників ЛШ, зменшення фракції викиду та збільшення маси міокарда та індексу маси міокарда ЛШ у хворих на АГ на тлі подагри з погіршенням показників діастолічної функції. Виявили вірогідний вплив ступеня АГ, тривалості подагри та обводу талії на показник маси міокарда ЛШ. Встановили зв'язок між підвищенням вмісту сечової кислоти та збільшенням маси міокарда ЛШ.

Висновки. Хворі на АГ у поєднанні з первинною подагрою характеризуються вірогідно більшими показниками маси міокарда ЛШ та індексу маси міокарда ЛШ порівняно з хворими на есенціальну АГ. У хворих на АГ на тлі первинної подагри спостерігається вірогідне погіршення діастолічної функції ЛШ. Одним із факторів, що впливає на процеси ремоделювання ЛШ, є гіперурикемія, адже встановлено, що концентрація сечової кислоти в сироватці корелює зі збільшенням маси міокарда ЛШ та індексу маси міокарда ЛШ.

Ключові слова:

подагра, артеріальна гіпертензія, ремоделювання лівого шлуночка.

Запорізький

медичний

журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 619–622

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.5.141684

E-mail:

daniuk.inna.alex@gmail.com

Особенности ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией на фоне подагры

И. А. Данюк, С. Я. Доценко, Д. Г. Рекалов, И. В. Черная

Ассоциация подагры с артериальной гипертензией (АГ) составляет до 80 % случаев, а ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) и нарушение диастолической функции – закономерный процесс перестройки миокарда у больных АГ.

Цель работы – сравнить особенности ремоделирования левого ЛЖ больных АГ в сочетании с первичной подагрой и больных эссенциальной АГ без нарушений пуринового обмена.

Материалы и методы. Обследовали 50 мужчин, больных АГ, которая формировалась на фоне первичной подагры, 30 мужчин с эссенциальной АГ и 20 здоровых мужчин. Используя метод эхокардиоскопии, определяли основные показатели систолической и диастолической функции ЛЖ. Исследовали концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови и показатели липидограммы.

Результаты. Больные АГ в сочетании с первичной подагрой характеризуются достоверно большими показателями массы миокарда ЛЖ и индекса массы миокарда ЛЖ по сравнению с больными эссенциальной АГ. У больных АГ на фоне первичной подагры отмечено достоверное увеличение жесткости миокарда ЛЖ и ухудшение его диастолической функции.

Выводы. Больные АГ в сочетании с первичной подагрой характеризуются достоверно большими показателями массы миокарда ЛЖ и индекса массы миокарда ЛЖ по сравнению с больными эссенциальной АГ. У больных АГ на фоне первичной подагры установлено достоверное ухудшение диастолической функции ЛЖ. Одним из факторов, влияющих на процессы ремоделирования ЛЖ, является гиперурикемия, так как установлено, что концентрация мочевой кислоты в сыворотке коррелирует с увеличением массы миокарда и индекса массы миокарда ЛЖ.

Ключевые слова:

подагра, артериальная гипертензия, ремоделирование левого желудочка.

Запорожский

медицинский

журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 619–622

Features of left ventricular remodeling in hypertension patients with comorbid gout

I. O. Daniuk, S. Ya. Dotsenko, D. H. Rekalov, I. V. Chorna

Gout is the most common cause of inflammatory arthritis in men elder than 30 years. The association of gout with hypertension is up to 80 % of cases. Study of cardiovascular system remodeling is very relevant.

Aim. To compare the left ventricle remodeling features in patients with hypertension combined with primary gout and patients with essential hypertension without disorders of purine metabolism.

Materials and methods. 50 men with hypertension manifested on the gout background, 30 men with essential hypertension without disorders of purine metabolism and 20 healthy men were examined. The main parameters of left ventricle were determined using echocardiography.

Results. The statistically significant increase in volumetric parameters of the left ventricle in patients with hypertension on the gout background in contrast to the comparison groups and significant decrease in ejection fraction as compared to healthy men were

Key words:

gout, hypertension, left ventricle remodeling.

Zaporozhye

medical journal

2018; 20 (5), 619–622

found. The significant increase in left ventricular mass, myocardial mass index and diastolic left ventricle dysfunction in patients with gout were revealed. Using the multivariate analysis of variance we determined an effect of hypertension degree, gout duration and abdominal obesity presence on the process of left ventricle remodeling. The increase in serum uric acid concentration correlated with an increase in left ventricular mass and myocardial mass index. The most of patients with hypertension and gout had the concentric left ventricular hypertrophy.

Conclusions. Arterial hypertension on the gout background is characterized by a significant increase in left ventricular mass and myocardial mass index and the prevalence of concentric hypertrophy pattern of left ventricular geometric remodeling in comparison to patients with essential hypertension. Significant increase in myocardial stiffness and its diastolic dysfunction occurred in patients with hypertension on the gout background. Concentration of serum uric acid correlates with the increase in left ventricular mass and myocardial mass index.

В останні десятиліття зафіксовано неухильне зростання захворюваності на подагру, що стала найчастішою причиною запального артриту в чоловіків старше за 30 років і становить до 1,7 % загальної захворюваності [1–3]. Виявлення артеріальної гіпертензії (АГ) у хворих на подагру становить 25–50 %, а при поєднанні з компонентами метаболічного синдрому – до 80 % [4,5].

Ремодельовання лівого шлуночка (ЛШ) і порушення діастолічної функції є закономірним процесом перебування міокарда у хворих на АГ. Особливості структурних змін ЛШ у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) вивчені достатньо, тому перспективним є дослідження морфофункціональних змін ЛШ у хворих на АГ при порушенні пуринового обміну, оскільки невпинний ріст захворюваності на подагру та її часта асоціація з АГ робить цю проблему надзвичайно актуальною [6–9]. Відомо, що гіперурикемія є незалежним фактором розвитку оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції та активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [9,10]. Саме тому у хворих на подагру створюються умови для прискорення патологічних змін з боку серцево-судинної системи.

Мета роботи

Порівняти особливості ремодельовання ЛШ хворих на АГ у поєднанні з первинною подагрою та хворих на есенціальну АГ без порушень пуринового обміну.

Матеріали і методи дослідження

У першу (основну) групу хворих увійшли 50 чоловіків, які хворі на первинну подагру з синдромом АГ ($53,4 \pm 8,2$ року). Тривалість подагри становила 12 [7; 20] років, тривалість АГ – 8 [4; 10] років. Друга група (порівняння) – 30 чоловіків, які хворі на ГХ ($53,0 \pm 6,3$ року) з середньою тривалістю захворювання 6 [3; 10] років. Третя група (контрольна) – 20 практично здорових чоловіків ($49,5 \pm 4,5$ року).

Групи зіставні за віковими, антропометричними показниками, а перша, друга групи – за тривалістю та ступенем АГ.

Трансторакальну ехокардіоскопію (Ехо-КС) виконали за допомогою ультразвукового апарата «ULTIMA PRO-30» (Харків). Визначали основні показники систолічної, діастолічної функції ЛШ. Для визначення типу геометрії ЛШ розраховували відносну товщину стінок ЛШ, здійснили розрахунок маси міокарда ЛШ (ММЛШ) за формулою Devereux та індексу маси міокарда ЛШ. Визначили вміст сечової кислоти в сироватці крові, загального холестерину, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ і тригліцеридів.

Результати статистично опрацьовані з використанням програми Statistica 6.0. Аналіз нормальності розподілу показників виконали за допомогою критерію Шапіро–Уїлка. Результати наведено у вигляді середнього арифметичного (М) і стандартного відхилення (m) при нормальному розподілі ознак та у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху [Q25; Q75] при розподілі, що відмінний від нормального. Для порівняння груп використовували тест Стюдента (у випадку нормального розподілу ознак) і критерій Манна–Уїтні (при асиметричному розподілі). Для визначення зв'язку між показниками виконали кореляційний та однофакторний дисперсійний аналіз. Різницю між значеннями вважали статистично вірогідною при рівні критерію значущості $p < 0,05$.

Результати

Порівняльна характеристика результатів наведена в таблиці 1.

Встановили, що у хворих основної групи КДР ЛШ на 10,8 % ($p = 0,02$), КСР ЛШ на 22,2 % ($p = 0,01$), КДО ЛШ на 32,0 % ($p = 0,01$), КСО ЛШ на 65,0 % ($p < 0,001$) були вірогідно більшими, а фракція викиду (ФВ) – на 8,3 % ($p = 0,001$) меншою порівняно з контролем. Щодо осіб, які хворі на ГХ, основної групи спостерігали вірогідне збільшення КСР на 14,0 % ($p = 0,01$) та КСО на 42,0 % ($p = 0,001$).

Встановили, що у хворих основної групи кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ на 10,8 % ($p = 0,02$), кінцево-систолічний розмір (КСР) ЛШ на 22,2 % ($p = 0,01$), кінцево-діастолічний об'єм (КДО) на 32,0 % ($p = 0,01$), кінцево-систолічний розмір (КСО) ЛШ на 65,0 % ($p < 0,001$) були вірогідно більшими, а ФВ на 8,3 % ($p = 0,001$) вірогідно меншою порівняно зі здоровими особами.

Щодо осіб, які хворі на ГХ, основної групи спостерігали вірогідне збільшення КСР на 14,1 % ($p = 0,01$) та КСО на 42,2 % ($p = 0,001$). Досліджуючи товщину стінок ЛШ, визначили, що хворі основної групи та групи ГХ вірогідно не відрізнялись за показниками товщини МШП і ЗС ЛШ, але порівняно з контролем різниця виявилася вірогідною. Так, у хворих основної групи товщина МШП була на 37,6 % ($p < 0,001$), а товщина ЗС ЛШ на 36,3 % ($p < 0,001$) більшою порівняно зі здоровими, а у хворих на ГХ – більшою на 31,2 % ($p < 0,001$) та 33,0 % ($p < 0,001$) відповідно. У хворих основної групи показник ММЛШ був на 17,4 % ($p = 0,04$) більшим, ніж у чоловіків із ГХ і на 88,6 % ($p < 0,001$) порівняно зі здоровими особами. Індекс ММЛШ у хворих основної групи був на 24,5 % ($p = 0,04$) більшим, ніж у хворих на ГХ; на 88,0 % ($p < 0,001$) – порівняно з контрольною групою. Аналіз структури типів геометрії ЛШ показав, що у хворих

основної групи типом геометрії ЛШ, який переважає, є концентрична гіпертрофія (44,0 %), а в хворих на ГХ – концентричне ремоделювання ЛШ (50,0 %).

У хворих на АГ на тлі подагри типом діастолічної дисфункції ЛШ, який переважає, був I (у структурі діастолічної дисфункції – 44 %), а II та III типи діагностовано у 30 % та 18 % випадків відповідно. Тільки у 8 % пацієнтів діастолічна функція була нормальною. У хворих на есенціальну АГ I тип діастолічної дисфункції діагностували в 73,3 %, а у решти пацієнтів виявили нормальний тип діастолічної функції (13,3 %), II (10 %) і III (3,4 %) типи.

Після багатофакторного дисперсійного аналізу у хворих основної групи встановили вірогідний вплив рівня систолічного АТ ($p = 0,002$), діастолічного АТ ($p = 0,004$), тривалості подагри ($p = 0,02$) та обводу талії ($p = 0,04$) на показник ММЛШ. Концентрація сечової кислоти в сироватці крові вірогідно корелювала з показниками ММЛШ ($r = +0,3$, $p < 0,05$) та індексу ММЛШ ($r = +0,4$, $p < 0,05$).

Обговорення

Результати показали, що у хворих на АГ на тлі подагри відбуваються істотно виражені процеси ремоделювання ЛШ порівняно з хворими на есенціальну АГ. Наші результати узгоджуються з даними Фрамінгемського дослідження, яке продемонструвало, що хворі на подагру ($n = 228$) мали втричі більшу частоту виявлення клінічної серцевої недостатності та ехографічні ознаки систолічної дисфункції ЛШ порівняно зі здоровими [11]. Отримані відомості щодо переважання у структурі геометрії ЛШ концентричної гіпертрофії (44,0 %) збігаються з результатами роботи Є. І. Маркелової, в якій показано, що концентрична гіпертрофія ЛШ є найчастішою формою ремоделювання у хворих на подагру в поєднанні з АГ – 33,3 % [12].

Дані щодо вивчення діастолічної дисфункції ЛШ збігаються з результатами роботи К. Л. Рап, де досліджували вплив подагри на процеси ремоделювання ЛШ [13]. Автори встановили: у хворих на подагру відбувається вірогідне погіршення діастолічної дисфункції ЛШ та збільшення розмірів лівого передсердя. У дослідженні А. В. Говоріна і співавт. показано, що діастолічна дисфункція ЛШ формується у 62 % пацієнтів із рецидивуючим перебігом подагри, а у хворих із хронічним перебігом – у 77 %. Автори виявили, що частота розвитку діастолічної дисфункції збільшується вдвічі при поєднанні подагри з АГ [14].

Отже, своєчасна діагностика порушення еластичних властивостей міокарда та призначення адекватного лікування можуть запобігти розвитку систолічної дисфункції та прогресуванню серцевої недостатності.

Висновки

1. Хворі на АГ у поєднанні з первинною подагрою характеризуються вірогідно більшими показниками маси міокарда ЛШ та індексу маси міокарда ЛШ порівняно з хворими на есенціальну АГ.
2. У хворих на АГ на тлі первинної подагри відбувається вірогідне збільшення жорсткості міокарда ЛШ і погіршення його діастолічної функції.
3. Одним із факторів, що впливає на процеси ре-

Таблиця 1. Морфологічні параметри ЛШ досліджуваних осіб ($M \pm m$), ($Me [Q25; Q75]$)

Показник, одиниці вимірювання	Подагра + АГ (n = 50)	Гіпертонічна хвороба (n = 30)	Контроль (n = 20)
КДР, см	5,10 $\pm$ 0,75	4,75 $\pm$ 0,60*	4,60 $\pm$ 0,48**
КДО, мл	133,0 $\pm$ 40,2	111,1 $\pm$ 21,2	108,1 $\pm$ 17,4**
КСР, см	3,3 $\pm$ 0,7	2,9 $\pm$ 0,4*	2,7 $\pm$ 0,6**
КСО, мл	53 [34; 68]	38,05 $\pm$ 9,40*	32,6 $\pm$ 4,8**
ФВ, %	61,4 $\pm$ 7,1	65,8 $\pm$ 4,5	67,0 $\pm$ 4,1**
ТМШПд, см	1,28 $\pm$ 0,13	1,21 $\pm$ 0,14	0,93 $\pm$ 0,10***
ТЗС ЛШд, см	1,24 $\pm$ 0,14	1,21 $\pm$ 0,15	0,91 $\pm$ 0,09***
ММ ЛШ, г	273,5 $\pm$ 82,7	235,1 $\pm$ 80,4*	145,0 $\pm$ 29,2***
ІММ ЛШ, г/м ²	142,2 $\pm$ 41,3	114,0 $\pm$ 38,3*	75,6 $\pm$ 15,6***

*: вірогідна різниця між першою та другою групами; **: вірогідна різниця між першою та третьою групами; ***: вірогідна різниця між другою та третьою групами.

моделювання ЛШ, є гіперурикемія, адже встановлено, що концентрація сечової кислоти в сироватці корелює зі збільшенням маси міокарда ЛШ та індексу маси міокарда ЛШ.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні особливостей ураження серцево-судинної системи у хворих на первинну подагру та одержання доказів впливу медикаментозної терапії на зворотне ремоделювання серця та судин.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Данюк І. О., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішніх хвороб З, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Доценко С. Я., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішніх хвороб З, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Рекалов Д. Г., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб З, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Чорна І. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб З, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Данюк И. А., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней З, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Доценко С. Я., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренних болезней З, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Рекалов Д. Г., д-р мед. наук, профессор каф. внутренних болезней З, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Черная И. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней З, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Daniuk I. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Diseases З, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Dotsenko S. Ya., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Diseases З, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Rekalov D. H., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Diseases З, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Chorna I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases З, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 25.02.2018

Після доопрацювання / Revised: 24.04.2018

Прийнято до друку / Accepted: 10.05.2018

Список літератури

- [1] Roddy E. Epidemiology of gout / E. Roddy, H.K. Choi // *Rheum Dis Clin North Am.* – 2014. – Vol. 40(2). – P. 155–175.
- [2] Ragab G. Gout: An old disease in new perspective: a review / G. Ragab, M. Elshahaly, T.J. Bardin // *Adv Res.* – 2017. – Vol. 8(5). – P. 495–511.
- [3] Dalbeth N. Gout / N. Dalbeth, T.R. Merriman, L.K. Stamp // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388. – Issue 10055. – P. 2039–2052.
- [4] Thottam G.E. Gout and Metabolic Syndrome / G.E. Thottam, S. Krasnokutsky, M.H. Pillinger // *Curr Rheumatol Rep.* – 2017. – Vol. 19. – Issue 10. – P. 60.
- [5] Mortada I. Hyperuricemia, Type 2 Diabetes Mellitus, and Hypertension: an Emerging Association / I. Mortada // *Curr Hypertens Rep.* – 2017. – Vol. 19(9). – P. 69.
- [6] The Rising Incidence of Gout and the Increasing Burden of Comorbidities: A Population-based Study over 20 Years / M.M. Elfishawi, N. Zleik, Z. Kvgic, et al. // *J Rheumatol.* – 2018. – Vol. 45(4). – P. 574–579.
- [7] Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case control study / H.K. Choi, L.C. Soriano, Y. Zhang, L.A. Rodriguez // *BMJ.* – 2012. – Vol. 344. – P. d8190.
- [8] Cardiovascular risk of patients with gout seen at rheumatology clinics following structured assessment / M. Andres, J.A. Bernal, F. Sivera, et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2017. – Vol. 76. – Issue 7. – P. 1263–1268.
- [9] Molecular basis of oxidative stress in gouty arthropathy / Y. Zamudio-Cuevas, C. Hernández-Díaz, C. Pineda, et al. // *Clin Rheumatol.* – 2015. – Vol. 34. – Issue 10. – P. 1667–72.
- [10] Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease / C. Borghi, E.A. Rosei, T. Bardin, et al. // *J Hypertens.* – 2015. – Vol. 33. – Issue 9. – P. 1729–41.
- [11] Hyperuricemia and the echocardiographic measures of myocardial dysfunction / E. Krishnan, A. Hariri, O. Dabbous, B.J. Pandya // *Congest Heart Fail.* – 2012. – Vol. 18. – Issue 3. – P. 138–143.
- [12] Гипертрофія міокарда лівого желудочка у больных подагрой / Е.И. Маркелова, Ю.О. Корсакова, В.Г. Барскова // *Сибирский медицинский журнал.* – 2013. – Т. 116. – №1. – С. 52–58.
- [13] The effects of gout on left atrial volume remodelling: a prospective echocardiographic study / K.L. Pan, J.C. Lin, C.L. Lin, et al. // *Rheumatology (Oxford).* – 2014. – Vol. 53. – Issue 5. – P. 867–74.
- [14] Кушнаренко Н.Н. Сердечно-сосудистые нарушения у мужчин с подагрой: клинические особенности, механизмы развития, прогнозирование: автореф. на соискание ученой степени д.мед.н. / Н.Н. Кушнаренко. – Чита, 2012. – 53 с.

References

- [1] Roddy E., Choi, H. K. (2014). Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am.*, 40(2), 155–175. doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.001.
- [2] Ragab, G., Elshahaly, M., & Bardin, T. J. (2017). Gout: An old disease in new perspective: a review. *Adv Res.*, 8(5), 495–511. doi: 10.1016/j.jare.2017.04.008.
- [3] Dalbeth, N., Merriman, T. R., & Stamp, L. K. (2016). Gout. *Lancet*, 388(10055), 2039–2052. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00346-9.
- [4] Thottam, G. E., Krasnokutsky, S., & Pillinger, M. H. (2017). Gout and Metabolic Syndrome. *Curr Rheumatol Rep.*, 19(10), 60. doi: 10.1007/s11926-017-0688-y.
- [5] Mortada, I. (2017). Hyperuricemia, Type 2 Diabetes Mellitus, and Hypertension: an Emerging Association. *Curr Hypertens Rep.*, 19(9), 69. doi: 10.1007/s11906-017-0770-x.
- [6] Elfishawi, M. M., Zleik, N., Kvgic, Z., Michet, C. J., Crowson, C. S., Matteson, E. L., & Bongartz T. (2018) The Rising Incidence of Gout and the Increasing Burden of Comorbidities: A Population-based Study over 20 Years. *J Rheumatol.*, 45(4), 574–579. doi: 10.3899/jrheum.170806.
- [7] Choi, H. K., Soriano, L. C., Zhang, Y., & Rodriguez, L. A. (2012). Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case control study. *BMJ*, 344, d8190. doi: 10.1136/bmj.d8190.
- [8] Andres, M., Bernal, J. A., Sivera, F., Quilis, N., Carmona, L., Vela, P., & Pascual, E. (2017) Cardiovascular risk of patients with gout seen at rheumatology clinics following structured assessment. *Ann Rheum Dis.*, 76(7), 1263–1268. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210357.
- [9] Zamudio-Cuevas, Y., Hernández-Díaz, C., Pineda, C., Reginato, A. M., Cerna-Cortés, J. F., Ventura-Ríos, L., & López-Reyes, A. (2015). Molecular basis of oxidative stress in gouty arthropathy. *Clin Rheumatol.*, 34(10), 1667–72. doi: 10.1007/s10067-015-2933-y.
- [10] Borghi, C., Rosei, E. A., Bardin, T., Dawson, J., Dominiczak, A., Kielstein, J. T., et al. (2015). Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens.*, 33(9), 1729–41. doi: 10.1097/HJH.0000000000000701.

- [11] Krishnan, E., Hariri, A., Dabbous, O., & Pandya, B. J. (2012). Hyperuricemia and the echocardiographic measures of myocardial dysfunction. *Congest Heart Fail.*, 18(3), 138–143. doi: 10.1111/j.1751-7133.2011.00259.x.
- [12] Markelova, E. I., Korsakova, J. O., & Barskova, V. G. (2013). Gipertrofiya miokarda levogo zheludochka u bol'nykh podagroy [Left ventricular hypertrophy in patients with gout]. *Sibirskij medicinskij zhurnal.* 116(1), 52–58. [in Russian].
- [13] Pan, K. L., Lin, J. C., Lin, C. L., Chen, M. C., Chang, P. J., Hsiao, J. F., & Chang, S. T. (2014). The effects of gout on left atrial volume remodelling: a prospective echocardiographic study. *Rheumatology (Oxford)*, 53(5), 867–74. doi: 10.1093/rheumatology/ket444.
- [14] Kushnarenko, N. N. (2012). Serdechno-sosudistye narusheniya u muzhchin s podagroy: klinicheskie osobennosti, mekhanizmy razvitiya, prognozirovaniye (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Cardiovascular disorders in men with gout: clinical features, mechanisms of development, prediction. Dr. med. sci. diss.]. Chita [in Russian].

Клінічне значення інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою

А. Я. Меленевич

Харківський національний медичний університет, Україна

Проблема хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) стає все актуальнішою у зв'язку з ростом її поширеності та несприятливими наслідками як у світі, так і в Україні.

Мета роботи – оцінити рівень інтерлейкіну-18 (ІЛ-18) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Матеріали та методи. Обстежили 87 хворих на ХОЗЛ професійної етіології GOLD 2–3, груп В, С, D. В основну групу ввійшли 67 хворих на ХОЗЛ у поєднанні з гіпертонічною хворобою II стадії, у групу порівняння – 20 хворих на ХОЗЛ. На підставі аналізу клініко-анамнестичних, антропометричних, спірометричних даних і рентгенографії органів грудної клітки пацієнтів поділили на фенотипи: емфізематозний, бронхітичний, фенотип із частими загостреннями та астма-ХОЗЛ перехресний синдром (АХПС). Обстеження виконали в період ремісії, який характеризувався стабільними клінічними симптомами та показниками функції зовнішнього дихання. Всі хворі отримували стандартну базову терапію згідно зі стадією захворювання. Діагноз ХОЗЛ та його ступінь тяжкості встановлювали згідно з наказом МОЗ України від 27 червня 2013 року № 555 та рекомендаціями GOLD 2017. Усім хворим здійснили загальноклінічне та лабораторне обстеження, пульсоксиметрію, дослідження функції зовнішнього дихання, електрокардіографію, ехокардіографію та рентгенографію органів грудної клітки. ІЛ-18 та ІЛ-10 визначали в периферичній крові методом імуноферментного аналізу, використовуючи тест-системи «Bender MedSystems, GmbH» (Австрія). У контрольну групу ввійшли 20 практично здорових осіб, які репрезентативні за віком і статтю. Статистичне опрацювання даних, що отримали, проводили непараметричними методами статистики. Вірогідність відмінностей у незалежних групах оцінювали за допомогою U-критерію Манна-Уїтні. Усі статистичні тести були двобічними, відмінності вважали значущими за $p < 0,05$.

Результати. Аналіз рівнів ІЛ-18 у пацієнтів основної групи, групи порівняння та контролю показав статистично значущі відмінності. Найзначніше підвищення ІЛ-18 спостерігали у хворих основної групи, що пов'язано з більш вираженим системним запаленням при поєднанні ХОЗЛ із ГХ. Рівень ІЛ-10 був вірогідно підвищеним тільки у хворих основної групи. Пацієнти з ХОЗЛ GOLD 3, груп С, D і ХОЗЛ GOLD 2, групи В вірогідно не відрізнялися за рівнями ІЛ-18 та ІЛ-10, але була тенденція до зниження ІЛ-18 і збільшення ІЛ-10 у хворих на ХОЗЛ GOLD 3, груп С, D, що пояснюється, імовірно, початковими проявами виснаження ІЛ-18-опосередкованої прозапальної відповіді. Виявлено вірогідні відмінності рівнів ІЛ-18 та ІЛ-10 у хворих на ХОЗЛ із різними фенотипами. Рівень ІЛ-18 був підвищеним у всіх досліджуваних пацієнтів, однак ступінь підвищення відрізнявся. Хворі, які схильні до частих загострень, продемонстрували слабо виражену ІЛ-18-опосередковану прозапальну та надмірно виражену протизапальну відповідь.

Висновки. У хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ цитокіновий дисбаланс визначає характер перебігу захворювання та може бути прогностично значущим критерієм щодо майбутніх наслідків захворювання.

Ключові слова:

хронічне обструктивне захворювання легень, системне запалення, інтерлейкін-18, інтерлейкін-10, гіпертонічна хвороба.

Запорізький медичний журнал.

– 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 623–627

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.5.141530

E-mail:

melenevych@ukr.net

Клиническое значение интерлейкина-18 и интерлейкина-10 у больных хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с гипертонической болезнью

А. Я. Меленевич

Проблема хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ) становится все более актуальной в связи с ростом ее распространенности и неблагоприятными последствиями как в мире, так и в Украине.

Цель работы – оценить уровень интерлейкина-18 (ИЛ-18) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) у больных ХОЗЛ в сочетании с ГБ.

Материалы и методы. Обследовали 87 больных ХОЗЛ профессиональной этиологии GOLD 2–3, групп В, С, D. Основная группа включала 67 больных ХОЗЛ в сочетании с гипертонической болезнью II стадии, группа сравнения – 20 больных ХОЗЛ. На основании анализа клинико-анамнестических, антропометрических, спирометрических данных и рентгенографии органов грудной клетки пациенты были разделены на фенотипы: эмфизематозный, бронхитический, фенотип с частыми обострениями и астма-ХОЗЛ перекрестный синдром (АХПС). Обследование проводили в период ремиссии, который характеризовался стабильными клиническими симптомами и показателями функции внешнего дыхания. Все больные получали стандартную базовую терапию согласно стадии заболевания. Диагноз ХОЗЛ и его степень тяжести устанавливали согласно приказу № 555 МОЗ Украины от 27 июня 2013 года и рекомендациям GOLD 2017. Всем больным проведены общеклиническое и лабораторное обследование, пульсоксиметрия, исследование функции внешнего дыхания, электрокардиография, эхокардиография и рентгенография органов грудной клетки. ИЛ-18 и ИЛ-10 определяли в периферической крови методом иммуноферментного анализа, используя тест-системы «Bender MedSystems, GmbH» (Австрия). В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц, репрезентативных по возрасту и полу. Статистическую обработку полученных данных проводили непараметрическими методами статистики. Достоверность различий в независимых группах оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Все статистические тесты были двусторонними, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Ключевые слова:

хроническое обструктивное заболевание легких, системное воспаление, интерлейкин-18, интерлейкин-10, гипертоническая болезнь.

Запорожский медицинский журнал.

– 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 623–627

Результаты. Анализ уровня ИЛ-18 у пациентов основной группы, группы сравнения и контроля показал статистически значимые различия. Наиболее значительное повышение ИЛ-18 отмечено у больных основной группы, что связано с более выраженным системным воспалением при сочетании ХОЗЛ с ГБ. Уровень ИЛ-10 был достоверно повышенным только у больных основной группы. Пациенты с ХОЗЛ GOLD 3, групп С, D и ХОЗЛ GOLD 2, группы В достоверно не отличались по уровням ИЛ-18 и ИЛ-10, но имела место тенденция к снижению ИЛ-18 и увеличению ИЛ-10 у больных с ХОЗЛ GOLD 3, групп С, D, что объясняется начальными проявлениями истощения ИЛ-18-опосредованного провоспалительного ответа. Установлены достоверные различия уровней ИЛ-18 и ИЛ-10 у больных ХОЗЛ с различными фенотипами. Уровень ИЛ-18 повышен у всех исследуемых пациентов, однако степень повышения отличалась. Больные, склонные к частым обострениям, продемонстрировали слабо выраженный ИЛ-18-опосредованный провоспалительный и чрезмерно выраженный противовоспалительный ответ.

Выводы. У больных ХОЗЛ в сочетании с ГБ цитокиновый дисбаланс определяет характер течения заболевания и может быть прогностически значимым критерием для будущих последствий заболевания.

Key words:

chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, interleukin-18, interleukin-10, essential hypertension.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (5), 623–627

Clinical significance of interleukin-18 and interleukin-10 in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with hypertension

A. Ya. Melenevych

The problem of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in combination with hypertension (HT) is becoming more relevant because of the growth of its prevalence and adverse consequences in the world as well as in Ukraine.

Aim. To assess the level of interleukin-18 (IL-18) and IL-10 in patients with COPD in combination with HT.

Materials and methods. We examined 87 patients with occupational COPD GOLD 2–3, groups B, C, D. The main group included 67 patients with COPD in combination with HT stage II, the comparison group – 20 patients with COPD. Patients were divided into phenotypes: emphysematous, chronic bronchitic, frequent exacerbator and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) based on the analysis of clinical and anamnestic, anthropometric, spirometric data and chest X-ray examination. The examination was carried out in remission which is characterized by stable clinical symptoms and spirometry indices. General clinical and laboratory examinations, pulse oximetry, pulmonary function test, electrocardiographic, echocardiographic and chest X-ray examinations were performed in all patients. IL-18 and IL-10 in peripheral blood were determined by ELISA using a test system "Bender MedSystems, GmbH" (Austria). The control group included 20 practically healthy age- and gender-matched persons. Statistical analysis of the data was performed using nonparametric statistical methods. The probability of differences in independent groups was estimated using the Mann-Whitney U-criterion. All statistical tests were bilateral, differences were considered significant for $P < 0.05$.

Results. Analysis of IL-18 levels in patients of the main group, comparison group and control group showed statistically significant differences. The most significant increase in IL-18 level was observed in patients of the main group that was associated with more severe systemic inflammation in COPD combined with HT. The level of IL-10 was significantly increased only in the main group. Patients with COPD GOLD 3, groups C, D and COPD GOLD 2, group B did not significantly differ in IL-18 and IL-10 levels, but there was a tendency to decrease in IL-18 and increase in IL-10 levels in patients with COPD GOLD 3, groups C, D due to initial manifestations of IL-18-mediated proinflammatory response exhaustion. Significant differences between levels of IL-18 and IL-10 in patients with COPD with different phenotypes were revealed. IL-18 levels were elevated in all studied patients, but the degree of increase was quite different. Frequent exacerbators demonstrated blunted IL-18-mediated proinflammatory and excessive anti-inflammatory response.

Conclusions. Cytokine imbalance in patients with COPD in combination with HT determines the course of disease and may be a prognostically significant criterion for consequences of the disease.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – глобальна проблема, що швидко набирає актуальності. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) відзначає неухильне зростання поширеності ХОЗЛ. Згідно з даними ВООЗ 2016 року, майже 251 млн осіб хворіють на ХОЗЛ. Ці дані не можуть показати дійсну поширеність ХОЗЛ, бо початкові стадії захворювання залишаються не діагностованими, оскільки хворі звертаються за медичною допомогою на пізніх стадіях захворювання з вираженими клінічними проявами – задишкою та кашлем, що заважають повсякденній діяльності. Крім того, ХОЗЛ виходить на провідні позиції серед причин смерті. Експерти ВООЗ прогнозують, що до 2020 року ця патологія посідає 5 місце за поширеністю та 3 місце у світі у структурі загальної смертності. За даними ВООЗ, у 2015 році ХОЗЛ призвело до 3 млн смертей, що становило 5 % загальної летальності у світі. Зростання смертності від ХОЗЛ зумовлює епідемія паління, зниження смертності від інших поширених причин (наприклад, ішемічна хвороба серця, інфекційні захворювання), а також старіння населення світу [1].

Поширеність гіпертонічної хвороби у світі, за даними 2010 року, становила 1,39 млрд осіб – 31 % дорослого населення [2]. Поширеність ГХ серед хворих на ХОЗЛ у п'ятеро перевищує цей показник у загальній популяції [3]. У пацієнтів із тяжким і дуже тяжким ступенем бронхообструкції поширеність ГХ зростає [4].

Є помітна неоднорідність у розвитку ХОЗЛ серед осіб зі схожим анамнезом життя, яка, імовірно, частково пояснюється генетичною мінливістю. Значення набуває поділ на групи пацієнтів зі схожими проявами хвороби, так званими фенотипами.

Аномальна запальна реакція дихальних шляхів на вдихувані частки та гази, а також підтримання запалення низької градації спричинюють безперервний прогресивний перебіг ХОЗЛ. Для своєчасного прогнозування майбутніх загострень та ускладнень, а також для оптимізації лікування хворих на ХОЗЛ необхідні перевірені біологічні маркери, пошук яких нині триває.

Інтерлейкін-18 (ІЛ-18) – прозапальний цитокін сімейства ІЛ-1, що синтезується багатьма клітинами організму, зокрема альвеолярними макрофагами та

епітеліальними клітинами дихальних шляхів. Є докази участі цього цитокину в патогенезі ХОЗЛ, емфіземи легень і легеневого фіброзу [5]. Інтерлейкін-10 (IL-10) є основним протизапальним цитокином.

Мета роботи

Оцінити рівень IL-18 та IL-10 у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження увійшли 87 хворих на ХОЗЛ професійної етіології GOLD 2–3, груп В, С, D, які перебували на лікуванні у клініці НДІ гігієни праці та професійних захворювань ХНМУ. Основна група – 67 хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ II стадії, група порівняння – 20 хворих на ХОЗЛ. Вік обстежених становив $55,9 \pm 7,1$ року. Чоловіки – 72,4 %, жінки – 27,6 %.

Найчастіше у клінічній практиці виявляли змішані за фенотипом форми ХОЗЛ, але на підставі комплексного оцінювання можна виокремити переважний фенотип для кожного хворого. Серед обстежених пацієнтів переважно емфізематозний фенотип встановили у 34 (39,1 %), бронхітичний – у 36 (41,4 %), фенотип із частими загостреннями – у 8 (9,2 %), астма-ХОЗЛ перехресний синдром (АХПС) – у 9 (10,3 %) хворих. Визначали фенотипи на підставі аналізу клініко-анамнестичних, антропометричних, спірометричних даних і рентгенографії органів грудної клітки. Емфізематозний фенотип діагностували у хворих на ХОЗЛ із клініко-рентгенологічним діагнозом емфіземи та переважанням у клінічній симптоматиці задишки зі зниженою витривалістю до фізичних навантажень. Хворі з емфізематозним фенотипом, як правило, мали нижчий індекс маси тіла (ІМТ). Бронхітичний фенотип визначали за наявності продуктивного кашлю або відхаркування мокротиння понад 3 місяці протягом року, не менше ніж 2 роки поспіль. Ознаки хронічного бронхіту були проявом захворювання, який превалював у цій категорії хворих. Фенотип ХОЗЛ із частими загостреннями діагностували за наявності ≥ 2 середньоважких або важких загострень протягом року, які потребують лікування системними кортикостероїдами та/або антибіотиками. Астма-ХОЗЛ перехресний синдром визначали за наявності у хворого поєднання симптомів ХОЗЛ і бронхіальної астми. Пацієнти з емфізематозним фенотипом мали $ІМТ = 25,4 \pm 2,0$ кг/м², бронхітичний – $30,3 \pm 3,4$ кг/м², фенотипом із частими загостреннями – $30,1 \pm 4,7$ кг/м², АХПС – $32,5 \pm 4,5$ кг/м².

Пацієнтів обстежили в період ремісії, який характеризувався стабільними клінічними симптомами й показниками функції зовнішнього дихання. Всі хворі отримували стандартну базову терапію згідно зі стадією захворювання. Діагноз ХОЗЛ і його ступінь тяжкості встановлювали згідно з наказом МОЗ України від 27 червня 2013 року № 555 та рекомендаціями GOLD

2017. Усім хворим здійснили загальноклінічне та лабораторне обстеження, пульсоксиметрію, дослідження функції зовнішнього дихання, електрокардіографію, ехокардіографію та рентгенографію органів грудної клітки. IL-18 та IL-10 визначали в периферичній крові методом імуноферментного аналізу, використовуючи тест-системи «Bender MedSystems, GmbH» (Австрія). У контрольну групу увійшли 20 практично здорових осіб, які репрезентативні за віком і статтю.

Статистичне опрацювання результатів виконали непараметричними методами статистики. Дані описової статистики наведені у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення або медіани та міжквартильного розмаху залежно від розподілу ознаки. Якісні показники – у вигляді абсолютних значень і відсотків. Вірогідність відмінностей у незалежних групах оцінювали за допомогою U-критерію Манна-Уїтні. Усі статистичні тести були двобічними, відмінності вважали значущими за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Аналіз рівнів IL-18 у пацієнтів основної групи, груп порівняння та контролю показав статистично значущі відмінності (табл. 1). Найсуттєвіше підвищення IL-18 спостерігали у хворих основної групи, що пов'язано з більш вираженим системним запаленням при поєднанні ХОЗЛ із ГХ. Рівень IL-10 був вірогідно підвищеним тільки у хворих основної групи. IL-10 є протизапальним цитокином, що регулює надмірну прозапальну відповідь. Підвищення IL-10 у пацієнтів ХОЗЛ у поєднанні з ГХ можна пояснити реакцією у відповідь на надмірне запалення. Щодо відсутності значущих відмінностей IL-10 у хворих групи порівняння із групою контролю, то це, ймовірно, пов'язано із тим, що в нашому дослідженні до групи порівняння належали пацієнти із ХОЗЛ і помірним ступенем бронхообструкції, GOLD 2, групи В і переважно емфізематозного фенотипу (65,0 %). Відомо, що імунозапальний каскад запускається активацією прозапальної ланки з поступовим стимулюванням продукції протизапальних факторів, тому у хворих на початкових стадіях захворювання можуть переважати прозапальні маркери.

Пацієнти з ХОЗЛ GOLD 3, груп С, D (23,0 %) та ХОЗЛ GOLD 2, групи В (77,0 %) вірогідно не відрізнялися за рівнями IL-18 та IL-10, але була тенденція до зниження IL-18 і збільшення IL-10 у хворих із ХОЗЛ GOLD 3, груп С, D, що пояснюється початковими проявами виснаження IL-18-опосередкованої прозапальної відповіді. ГХ була наявна в усіх пацієнтів із ХОЗЛ GOLD 3, груп С, D та у 2/3 ХОЗЛ GOLD 2, групи В. Рівень IL-18 значно підвищується у крові хворих на ХОЗЛ вже з початкової стадії захворювання, що пов'язано з імунологічними особливостями продукції IL-18 [6]. Дія сигаретного диму, пилу, бактеріальних токсинів ініціює збирання мультимірих цитозольних білкових

Таблиця 1. Рівні IL-18 та IL-10 у хворих на ХОЗЛ залежно від наявності або відсутності ГХ

Показник, одиниці вимірювання	Група контролю (практично здорові), n = 20	Основна група (ХОЗЛ + ГХ), n = 67	Група порівняння (ХОЗЛ), n = 20
IL-18, пг/мл	207,2 (195,3; 272,7)	2475,2 (1919,1; 3326,1)**	1914,3 (1758,9; 2029,0)*
IL-10, пг/мл	47,1 (44,0; 49,2)	80,7 (59,5; 118,9)**	46,4 (33,6; 59,5)

*: щодо показників групи контролю; *: щодо показників групи порівняння; різниця статистично значуща ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Рівні ІЛ-18 та ІЛ-10 у хворих на ХОЗЛ залежно від фенотипу хворих

Показник, одиниці вимірювання	Практично здорові, n = 20	Бронхітний, n = 36	Емфізематозний, n = 34	АХПС, n = 9	Фенотип із частими загостреннями, n = 8
ІЛ-18, пг/мл	207,2 (195,3; 272,7)	2204,1 (1896,5; 2822,6) ^{*2,3,4}	3265,7 (2089,1; 3903,2) ^{*3,4}	1293,9 (1263,6; 1839,1) ^{*1,2}	818,9 (759,4; 1014,7) ^{*1,3}
ІЛ-10, пг/мл	47,1 (44,0; 49,2)	103,8 (66,5; 133,8) ^{*2,3}	48,8 (33,6; 61,4) ^{3,4}	64,8 (58,7; 83,6) ^{*1,2}	126,0 (109,0; 178,4) ^{*3}

*: щодо показників практично здорових; ¹: щодо показників бронхітного фенотипу; ²: щодо показників емфізематозного фенотипу; ³: щодо показників АХПС; ⁴: щодо показників фенотипу з частими загостреннями; різниця статистично значуща (p < 0,05).

комплексів, так званих інфламасом, що активують інтерлейкін-1-перетворюючий фермент, завдяки чому відбувається протеолітична активація прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-18. Цей каскад подій спричинює піроптоз, запальну загибель клітин [7]. У пацієнтів із ХОЗЛ на тлі постійно наявних факторів, що зумовлюють клітинне ушкодження, процес збирання інфламасом та активація прозапальних цитокінів набувають стійкого характеру. Хронічна активація інфламасом призводить до підтримання персистуючого системного запалення та аномальної фіброзної відповіді.

Виявлено вірогідні відмінності рівнів ІЛ-18 та ІЛ-10 у хворих на ХОЗЛ із різними фенотипами (табл. 2). Усі пацієнти з фенотипом із частими загостреннями та АХПС мали ГХ. У групі хворих на ХОЗЛ без ГХ переважав емфізематозний фенотип (65,0 %). При ХОЗЛ розвивається персистуюче системне запалення низької градації з характерними прогностично значущими зсувами рівнів цитокінів. Рівень ІЛ-18 був підвищений у всіх досліджуваних пацієнтів, однак ступінь підвищення відрізнявся. Найнижчий рівень ІЛ-18 виявили у хворих із частими загостреннями. ІЛ-18 є одним із важливих посередників для встановлення первинної системи захисту організму від інфікування вірусними та бактеріальними агентами. Дослідження з використанням людської моделі експериментальної риновірусної інфекції продемонструвало, що хворі з нижчим рівнем ІЛ-18 мали помітно серйозніші застудні захворювання та хворіли частіше, ніж пацієнти з вищими рівнями ІЛ-18 [8]. ІЛ-18-дефіцитні миші схильні до тяжких бактеріальних і вірусних інфекцій, а також до підвищення смертності. Після повернення ІЛ-18-відповіді мишачі моделі демонстрували відновлення нормальних імунітопосередкованих реакцій проти інфекційних чинників [9]. Отже, збалансована ІЛ-18-опосередкована відповідь забезпечує протективну функцію проти інфекційних агентів. Привернуло увагу, що у хворих на ХОЗЛ із частими загостреннями рівні ІЛ-10 були найвищі, тобто порівняно з іншими фенотипами хворі, які схильні до частих загострень, мають слабо виражену ІЛ-18-опосередковану прозапальну й надмірно виражену протизапальну ланку імунної відповіді.

Хворі з емфізематозним фенотипом мали найвищі рівні ІЛ-18. Надмірна продукція ІЛ-18 спричинює процеси ремоделювання парехіми легень і судинного річчя, а також викликає профібротичні зміни в дихальних шляхах і легенях. Механізми альвеолярного руйнування також пов'язують із впливом інтерферону- γ (ІФН- γ). ІЛ-18 індукує вироблення ІФН- γ , що викликає зміни балансу легеневого протеаз та антипротеаз [5]. Отже, надмірні рівні ІЛ-18 свідчать про активність процесів реконструкції дихальних шляхів, альвеол і судин легень із формуванням емфізематозних і фібротичних змін.

Рівні ІЛ-10 хворих з емфізематозним фенотипом вірогідно не відрізнялися від показників групи контролю. Фізіологічна функція ІЛ-10 пов'язана з регулюванням процесів запалення, відновлення балансу про- та протизапальних цитокінів і пригніченням надмірного вироблення прозапальних цитокінів, зокрема цитокінів сімейства ІЛ-1, до якого належить ІЛ-18. У хворих на ХОЗЛ на тлі прогресуючої бронхообструкції та гіпоксії підтримується системне запалення низької градації, що прогресує. Це зумовлює безперервний прогресивний перебіг ХОЗЛ. Аномальна імунізапальна реакція дихальних шляхів на тлі прогресування захворювання тісно пов'язана з дисбалансом цитокінів. У нашому дослідженні пацієнти з фенотипом емфіземи мали найбільш виражений дисбаланс між рівнями ІЛ-18 та ІЛ-10, що свідчить про надмірні імунізапальні процеси та схильність до ремоделювання бронхолегеневої системи. Прогресування ХОЗЛ асоціюється зі зниженням продукції ІЛ-10, що призводить до перситування системного запального процесу [10].

Рівні ІЛ-18 та ІЛ-10 були помірно підвищеними у хворих на АХПС, що вказує на підтримання системного запалення. Всі пацієнти цього фенотипу мали ГХ. Для АХПС властиве поєднання симптомів ХОЗЛ і БА. Запалення при цьому фенотипі також має особливості, котрі зумовлені поєднанням активації Т-хелперів-1 (Тх₁) і Т-хелперами-2 (Тх₂). При ХОЗЛ характерною є Тх₁-відповідь, що включає підвищену продукцію ІФН- γ , підвищення рівнів ІЛ-8 і фактора некрозу пухлин- α . Для класичної алергічної еозинофільної БА властивою є запальна відповідь, пов'язана з активацією Тх₂, продукцією ІЛ-4, -5, -13 та підвищенням рівня ІgЕ. ІЛ-18, вперше визначений як ІФН- γ -індукуючий фактор, спочатку розглядали з позиції ініціювання Тх₁-відповіді. Однак є докази регуляторної ролі ІЛ-18 не тільки у Тх₁-відповіді, а також у Тх₂-відповіді [5].

Бронхітний фенотип у 83 % хворих, яких обстежили, поєднувався із ГХ. Рівні ІЛ-18 та ІЛ-10 були підвищені в пацієнтів із бронхітним фенотипом. На відміну від емфізематозного фенотипу, привертає увагу більш збережений баланс про- та протизапальної ланки в модуляції запальної реакції.

Висновки

1. Рівні ІЛ-18 та ІЛ-10 були вірогідно найвищими у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ, на відміну від пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ, у яких вірогідно вищим був рівень ІЛ-18 у порівнянні з практично здоровими особами.

2. Пацієнти, хворі на ХОЗЛ GOLD 3, груп С, D та ХОЗЛ GOLD 2, групи В вірогідно не відрізнялися за рівнями ІЛ-18 та ІЛ-10, але була наявна тенденція до зниження ІЛ-18 і збільшення ІЛ-10 у хворих на ХОЗЛ GOLD 3, груп С, D.

3. Рівень ІЛ-18 був підвищеним у всіх досліджуваних пацієнтів, однак ступінь підвищення відрізнявся. Найнижчий рівень ІЛ-18 виявили у хворих із частими загостреннями, тоді як рівень ІЛ-10 у цих пацієнтів був найвищим.

4. Хворі з емфізематозним фенотипом мали найвищі рівні ІЛ-18. Значення ІЛ-10 вірогідно не відрізнялися в цій групі від показників практично здорових. Пацієнти з фенотипом емфіземи мали найбільш виражений дисбаланс між рівнями ІЛ-18 та ІЛ-10, що свідчить про надмірні імунізапальні процеси та схильність до ремоделювання бронхо-легеневої системи.

5. Рівні ІЛ-18 та ІЛ-10 були підвищені в пацієнтів із бронхітним фенотипом. На відміну від емфізематозного фенотипу, привертає увагу більш збережений баланс про- та протизапальної ланки у модуляції запальної реакції.

6. Рівні ІЛ-18 та ІЛ-10 були помірно підвищеними у хворих на АХПС, що вказує на підтримання системного запалення.

Перспективами подальших досліджень є поглиблення вивчення особливостей системного запалення у різних фенотипів ХОЗЛ у поєднанні з ГХ із наступним прогнозуванням перебігу захворювання та оцінюванням кардіоваскулярних ризиків, а також обґрунтування базованої на фенотипах медикаментозної терапії для запобігання майбутнім ускладненням.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Меленевич А. Я., асистент каф. внутрішніх та професійних хвороб, Харківський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Меленевич А. Я., ассистент каф. внутренних и профессиональных заболеваний, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Melenevych A. Ya., MD, Assistant of the Department of Internal and Occupational Diseases, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 06.12.2017

Після доопрацювання / Revised: 15.12.2017

Прийнято до друку / Accepted: 13.02.2018

Список літератури

- [1] World Health Organization [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.who.int/respiratory/copd/en/>.
- [2] Bloch M.J. Worldwide prevalence of hypertension exceeds 1.3 billion / M.J. Bloch // *Journal of the American Society of Hypertension*. – 2016. – №10(10). – P. 753–754.
- [3] Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care / J.R. Feary, L.C. Rodrigues, C.J. Smith, et al. // *Thorax*. – 2010. – №65(11). – P. 956–962.
- [4] Chronic obstructive pulmonary disease is independently associated with hypertension in men / S.H. Kim, J.H. Park, J.K. Lee, et al. // *Medicine*. – 2017. – №96(19). – P. 1–6.
- [5] IL-18 Induces Emphysema and Airway and Vascular Remodeling via IFN- γ , IL-17A, and IL-13 / M.J. Kang, J.M. Choi, B.H. Kim, et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2012. – Vol. 185(11). – P. 1205–1217.

- [6] Участие провоспалительных цитокинов IL-17, IL-18 и TNF- α в развитии нарушений легочной и внутрисердечной гемодинамики при хронической обструктивной болезни легких / М.В. Болдина, Л.Б. Постникова, Н.И. Кубышева, С.К. Соодаева // *Пульмонология*. – 2014. – №1. – С. 32–37.
- [7] Miao E.A. Caspase-1-induced pyroptotic cell death / E.A. Miao, J.V. Rajan, A. Aderem // *Immunol. Rev.* – 2011. – №243(1). – P. 206–214.
- [8] Interleukin-18 Is Associated With Protection Against Rhinovirus-Induced Colds and Asthma Exacerbations / D.J. Jackson, N. Glanville, M.B. Trujillo-Torralbo, et al. // *Clinical Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 60(10). – P. 1528–1531.
- [9] Inflammasome-dependent Pyroptosis and IL-18 Protect against *Burkholderia pseudomallei* Lung Infection while IL-1b Is Deleterious / I. Ceballos-Olvera, M. Sahoo, M.A. Miller, et al. // *PLoS Pathog.* – 2011. – Vol. 7(12). – P. 1–13.
- [10] Simvastatin Suppresses Airway IL-17 and Upregulates IL-10 in Patients With Stable COPD / K. Maneechotesuwan, A. Wongkajornsilp, I.M. Adcock, P.J. Barnes // *CHEST*. – 2015. – Vol. 148(5). – P. 1164–1176.

References

- [1] World Health Organization. Rezhim dostupa: <http://www.who.int/respiratory/copd/en/>
- [2] Bloch, M. J. (2016) Worldwide prevalence of hypertension exceeds 1.3 billion. *Journal of the American Society of Hypertension*, 10(10), 753–754. doi: 10.1016/j.jash.2016.08.006.
- [3] Feary, J. R., Rodrigues, L. C., Smith, C. J., Hubbard, R. B., & Gibson, J. E. (2010) Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax*, 65(11), 956–962. doi: 10.1136/thx.2009.128082.
- [4] Kim, S. H., Park, J. H., Lee, J. K., Heo, E. Y., Kim, D. K., & Chung, H. S. (2017) Chronic obstructive pulmonary disease is independently associated with hypertension in men. *Medicine*, 96(19), 1–6. doi: 10.1097/MD.00000000000006826.
- [5] Kang, M. J., Choi, J. M., Kim, B. H., Lee, C. M., Cho, W. K., Choe, G., et al. (2012) IL-18 Induces Emphysema and Airway and Vascular Remodeling via IFN- γ , IL-17A, and IL-13. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 185(11), 1205–1217. doi: 10.1164/rccm.201108-1545OC.
- [6] Boldina, M. V., Postnikova, L. B., Kubysheva, N. I., & Soodaeva, S. K. (2014) Uchastie provospalitel'nykh citokinov IL-17, IL-18 i TNF- α v razvitiі narushenij legochnoj i vnutriserdechnoj gemodinamiki pri khronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkikh [A role of proinflammatory cytokines IL-17, IL-18 and TNF- α in pulmonary and intracardiac haemodynamic disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*, 1, 32–37. [in Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-1-32-37.
- [7] Miao, E. A., Rajan, J. V., & Aderem, A. (2011) Caspase-1-induced pyroptotic cell death. *Immunol. Rev.*, 243(1), 206–214. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01044.x.
- [8] Jackson, D. J., Glanville, N., Trujillo-Torralbo, M. B., Shamji, B. W. H., del-Rosario, J., Mallia, P., et al. (2015) Interleukin-18 Is Associated With Protection Against Rhinovirus-Induced Colds and Asthma Exacerbations. *Clinical Infectious Diseases*, 60(10), 1528–1531. doi: 10.1093/cid/civ062.
- [9] Ceballos-Olvera, I., Sahoo, M., Miller, M. A., del Barrio, L., & Re, F. (2011) Inflammasome-dependent Pyroptosis and IL-18 Protect against *Burkholderia pseudomallei* Lung Infection while IL-1b Is Deleterious. *PLoS Pathog.*, 7(12), e1002452. doi: 10.1371/journal.ppat.1002452.
- [10] Maneechotesuwan, K., Wongkajornsilp, A., Adcock, I. M., & Barnes, P. J. (2015) Simvastatin Suppresses Airway IL-17 and Upregulates IL-10 in Patients With Stable COPD. *CHEST*, 148(5), 1164–1176. doi: 10.1378/chest.14-3138.

Вплив субклінічного гіпотиреозу на параметри слюзопродукції у хворих на гіпертонічну хворобу

Є. В. Новіков

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, субклінічний гіпотиреоз, тест Ширмера.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 628–633

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.5.141728

E-mail: doctornovikov@ukr.net

Велика поширеність, невинні темпи зростання, а також накопичені дані щодо модифікуючого впливу субклінічного гіпотиреозу (СГ) на перебіг серцево-судинних захворювань диктують необхідність удосконалення способів клінічної діагностики гіпотиреозу на ранніх стадіях. Доведено вплив гіпофункції щитоподібної залози (ЩЗ) на виділення слізної рідини та розвиток синдрому «сухого ока». Однак бракує даних щодо використання параметрів слюзопродукції для діагностики гіпотиреозу на доклінічних стадіях у хворих на серцево-судинну патологію.

Мета роботи – удосконалити діагностику субклінічного гіпотиреозу у хворих на гіпертонічну хворобу шляхом дослідження параметрів слюзопродукції за допомогою тесту Ширмера.

Матеріали та методи. Після підписання інформованої згоди в дослідження залучили 102 особи, які хворі на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії. Залежно від рівня тиреотропного гормону (ТТГ) пацієнтів поділили на 2 групи: з нормальним (0,4–4,0 мкОД/мл) і помірно підвищеним рівнем ТТГ (4,0–15,6 мкОД/мл при нормальному рівні тиреоїдних гормонів). Група хворих на гіпертонічну хворобу без СГ – 71 пацієнт (59 жінок – 83,1 %, 12 чоловіків – 16,9 %); група хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім СГ – 31 пацієнт (28 жінок – 90,32 %, 3 чоловіки – 9,68 %). Групи зіставні за віком (55,11 ± 8,67 року проти 58,09 ± 10,04 року; $p = 0,131$), статтю ($p = 0,363$), зростом ($p = 0,821$), вагою ($p = 0,832$), площею поверхні тіла ($p = 0,780$), індексом маси тіла ($p = 0,885$). Крім лабораторного обстеження ЩЗ (ТТГ, Т4 вільний) усім хворим виконали тест Ширмера за стандартною методикою. Виконали ROC-аналіз, уніваріантний логістичний регресійний аналіз, аналіз Blend–Altman, використали U-критерій Манна–Уїтні та χ^2 .

Результати. Середні значення рівнів ТТГ у групах хворих на ГХ з еутиреозом та СГ становили $1,98 \pm 0,82$ мкОД/мл та $7,12 \pm 2,96$ мкОД/мл ($p = 0,0001$), середні значення тесту Ширмера – $20,02 \pm 8,8$ мм та $8,45 \pm 7,66$ мм ($p = 0,0001$) відповідно. За даними ROC-аналізу, критичним значенням для показника тесту Ширмера є 13 мм (чутливість 93,7 %, специфічність 69,6 %, AUC 0,853; 95 % ДІ 0,703–0,945; $p = 0,0001$). Під час уніваріантного логістичного регресійного аналізу встановлено, що у хворих на гіпертонічну хворобу результати тесту Ширмера ≤ 13 мм збільшують відношення шансів субклінічного гіпотиреозу у 21,44 раза (95 % ДІ 6,57–69,99; $p = 0,0001$). Результати аналізу Blend–Altman демонструють високу узгодженість даних, що отримані різними методами діагностики СГ.

Висновки. У хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім субклінічним гіпотиреозом виявляється зниження показників слюзопродукції за даними тесту Ширмера. Критерієм діагностики субклінічного гіпотиреозу у хворих на гіпертонічну хворобу слід вважати значення тесту Ширмера менше ніж 13 мм за 5 хвилин. Результати порівняння двох методів діагностики за методом Бленда–Алмана дають змогу використовувати тест Ширмера для скринінгу (до визначення рівня ТТГ) хворих на гіпотиреоз як додаткового фактора серцево-судинного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію.

Ключевые слова:

гипертоническая болезнь, субклинический гипотиреоз, тест Ширмера.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 628–633

Влияние субклинического гипотиреоза на параметры слезопродукции у больных гипертонической болезнью

Е. В. Новиков

Большая распространенность, непрерывные темпы роста, а также накопленные данные по модифицирующему влиянию субклинического гипотиреоза (СГ) на течение сердечно-сосудистых заболеваний диктуют необходимость совершенствования способов клинической диагностики гипотиреоза на ранних стадиях. Доказано влияние гипофункции щитовидной железы (ЩЗ) на выделение слезной жидкости и развитие синдрома «сухого глаза». Однако не хватает данных по использованию параметров слезопродукции для диагностики гипотиреоза на доклинических стадиях у больных с сердечно-сосудистой патологией.

Цель работы – усовершенствовать диагностику СГ у больных гипертонической болезнью (ГБ) путем исследования параметров слезопродукции с помощью теста Ширмера.

Материалы и методы. После подписания информированного согласия в исследование включены 102 больных ГБ II стадии. В зависимости от уровня тиреотропного гормона (ТТГ) пациенты разделены на 2 группы: с нормальным (0,4–4,0 мкЕД/мл) и умеренно повышенным уровнем ТТГ (4,0–15,6 мкЕД/мл при нормальном уровне тиреоидных гормонов). Группа больных ГБ без СГ – 71 пациент (59 женщин – 83,1 %, 12 мужчин – 16,9 %); группа больных ГБ с сопутствующим СГ – 31 пациент (28 женщин – 90,32 %, 3 мужчины – 9,68 %). Группы сопоставимы по возрасту (55,11 ± 8,67 года против 58,09 ± 10,04 года; $p = 0,131$), полу ($p = 0,363$), росту ($p = 0,821$), весу ($p = 0,832$), площади поверхности тела ($p = 0,780$), индексу массы тела ($p = 0,885$). Кроме лабораторного обследования ЩЗ (ТТГ, Т4 свободный) всем больным выполнен тест Ширмера по стандартной методике. Проведен ROC-анализ, унивариантный логистический регрессионный анализ, анализ Blend–Altman, использованы U-критерий Манна–Уитни и χ^2 .

Результаты. Средние значения уровней ТТГ в группах больных ГБ с эутиреозом и СГ составили $1,98 \pm 0,82$ мкЕД/мл и $7,12 \pm 2,96$ мкЕД/мл ($p = 0,0001$), средние значения теста Ширмера – $20,02 \pm 8,8$ мм и $8,45 \pm 7,66$ мм ($p = 0,0001$) соответственно. По данным ROC-анализа, критическое значение для показателя теста Ширмера – 13 мм (чувствительность 93,7 %, специфичность 69,6 %, AUC 0,853; 95 % ДИ 0,703–0,945; $p = 0,0001$). Унивариантным логистическим регрессион-

ним аналізом встановлено, що у больных гіпертонічної хворобою результати тесту Ширмера ≤ 13 мм збільшують відношення шансів СГ в 21,44 рази (95 % ДІ 6,57–69,99; $p = 0,0001$). Результати аналізу Bland–Altman демонструють високу узгодженість даних, отриманих різними методами діагностики СГ.

Висновки. У больных гіпертонічної хворобою з супутнім СГ відмічено зниження показателів слезопродукції по даним тесту Ширмера. Критерієм діагностики СГ у больных ГБ слід вважати значення тесту Ширмера менше 13 мм за 5 минут. Дані порівняння двох методів діагностики по методу Бленда–Алтмана дозволяють використовувати тест Ширмера для скринінгу (до визначення рівня ТТГ) больных гіпотиреозом в якості додаткового фактора серцево-судинного ризику у больных артеріальною гіпертензією.

Influence of subclinical hypothyroidism on parameters of tear production in patients with hypertension

Ye. V. Novikov

A high incidence, continuous growth rates as well as collected data on modifying influence of subclinical hypothyroidism (SH) on cardiovascular disease, necessitate the improvement of clinical diagnostic methods of hypothyroidism at the early stages. Thyroid hypofunction has been proved to be influential in the tear fluid secretion and dry eye syndrome development. However, there is insufficient evidence of tear production parameters use for hypothyroidism diagnosis at the preclinical stages in patients with cardiovascular disease.

The aim of the work – to improve the diagnostics of SH in hypertensive patients by examining tear production parameters using the Schirmer test.

Materials and methods. 102 patients with essential hypertension stage II were enrolled in the study after signing an informed consent. Depending on the thyroid stimulating hormone (TSH) level patients were divided into 2 groups – with normal (0.4–4.0 mU/ml) and moderately increased level of TSH (4.0–15.6 mU/ml with normal levels of thyroid hormones). The group of hypertensive patients without SH included 71 patients (83.1 % of women (59) and 16.9 % of men (12)), the group of hypertensive patients with concomitant SH consisted of 31 patients (90.32 % of women (28) and 9.68 % of male, (3)). Patient groups were matched for age (55.11 ± 8.67 years versus 58.09 ± 10.04 years; $P = 0.131$), gender ($P = 0.363$), height ($P = 0.821$), weight ($P = 0.832$), body surface area ($P = 0.780$), body mass index ($P = 0.885$). Apart from laboratory thyroid screening (TSH, Free T4), all patients underwent the Schirmer test according to the standard procedure. There were conducted ROC-analysis, univariate logistic regression analysis, Bland–Altman analysis; the Mann–Whitney U-test and χ^2 were used.

Results. The average levels of TSH in hypertensive patient groups with euthyroidism and SH were 1.98 ± 0.82 mU/ml and 7.12 ± 2.96 mU/ml ($P = 0.0001$), the Schirmer test mean values – 20.02 ± 8.8 mm and 8.45 ± 7.66 mm ($P = 0.0001$), respectively. According to the ROC-analysis the critical value of Schirmer test was indicator of 13 mm (sensitivity 93.7%, specificity 69.6 %, AUC 0.853; 95 % CI 0.703–0.945; $P = 0.0001$). Univariate logistic regression analysis has shown that in patients with hypertensive disease the Schirmer test values ≤ 13 mm increased odds ratio for SH by 21.44 times (95 % CI 3.76–312.72, $P = 0.0017$). Results of Bland–Altman analysis have demonstrated high consistency of the data obtained by different methods of SH diagnosis.

Conclusions. In hypertensive patients with concomitant SH a decrease in tear production according to the Schirmer test has been detected. The Schirmer test value of less than 13 mm per 5 minutes should be considered as a criterion for SH diagnosis in hypertensive patients. Application of Bland–Altman method in comparing two methods of diagnosis allows using the Schirmer test for screening (prior to TSH levels determination) in patients with hypothyroidism as an additional factor of cardiovascular risk in patients with arterial hypertension.

Key words:

hypertension, subclinical hypothyroidism, Schirmer test.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (5), 628–633

Захворювання серцево-судинної системи – найбільш часта причина смерті у світі [1], при цьому 12,8 % загальносвітової смертності асоціюється з підвищеним артеріальним тиском. За прогнозами ВООЗ, до 2030 року від серцево-судинної патології помруть майже 23,3 млн осіб, причини смерті, які домінуватимуть, – хвороби серця та інсульти [2,3].

В Україні хвороби системи кровообігу також посідають провідне місце, їхня питома вага у структурі загальної смертності становить 66,5 % та є однією з найвищих у світі [4]. Артеріальна гіпертензія (АГ) є не тільки окремою нозологією, але й провідним фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця, інсульту, інфаркту міокарда, патології судин, хронічної хвороби нирок, передчасної смерті [5]. Розвиток АГ пов'язаний із низкою факторів ризику [6]. Найчастіше складовими структури смертності від серцево-судинних хвороб поряд з АГ (35,5 %) є гіперхолестеринемія (23,0 %), куріння (17,1 %), недостатнє споживання овочів і фруктів (12,9 %), надмірна вага (12,5 %), зловживання алкоголем (11,9 %) і гіподинамія (9,0 %) [7]. Відомі понад 200 факторів, що підвищують серцево-судинний ризик, і їх

кількість щорічно збільшується. Одним із таких чинників є порушення функції щитоподібної залози (ЩЗ), а саме її зниження. Особливу увагу привертають латентні порушення, як-от субклінічний гіпотиреоз (СГ), якому властиві висока поширеність і невпинні темпи зростання [8]. Станом на 01.01.2014 року в Україні зареєстровані понад 103 тис. хворих на гіпотиреоз, а поширеність гіпотиреозу в загальній популяції сягає 3,7 % [9] залежно від віку, статі, рівня споживання йоду. Частота маніфестного гіпотиреозу становить 0,2–2,0 %, субклінічного – до 10 % у жінок і до 3 % у чоловіків. Максимальної частоти гіпотиреоз досягає в жінок старшої вікової групи, де показник поширеності збільшується до 12 % [10]. Отже, СГ є найпоширенішим захворюванням ЩЗ, зростання кількості зареєстрованих випадків якого насамперед пов'язані з появою нових високочутливих методів дослідження, таких як радіоімунний та імуноферментний аналізи [11]. Значення зниження гормонпродукувальної здатності ЩЗ зумовлена суттєвим впливом на функціонування усіх органів і систем, зокрема серцево-судинної, нервової, репродуктивної, видільної, на обмін речовин. Доведено вплив СГ на перебіг кардіальної патології:

розвиток атерогенної дисліпідемії, вплив на показники добового моніторингу артеріального тиску та функціональний стан судин тощо [12–16]. Протягом одного року в 5–15 % пацієнтів СГ переходить у маніфестний стан, у 70 % випадків із появою симптоматики з боку серцево-судинної системи [17]. Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України» визначив наявність різних проявів тиропатій майже в 50 % пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [18]. Отримані дані підкреслюють доцільність здійснення скринінгового обстеження ЩЗ у всіх хворих із серцево-судинною патологією для виявлення її дисфункції як можливої причини недостатньої ефективності гіполіпідемічної, антигіпертензивної терапії та удосконалення підходів до оптимізації лікування. Сьогодні існують дослідження щодо впливу гіпофункції ЩЗ на виділення слізної рідини та розвиток синдрому «сухого ока» [19–32]. Однак бракує даних щодо використання параметрів слюзопродукції для діагностики гіпотиреозу на доклінічних стадіях у хворих на серцево-судинну патологію.

Отже, велика поширеність, невинні темпи зростання, а також накопичені дані щодо модифікуючого впливу СГ на перебіг серцево-судинних захворювань диктують необхідність удосконалення способів клінічної діагностики гіпотиреозу на ранніх стадіях.

Мета роботи

Удосконалити діагностику субклінічного гіпотиреозу у хворих на гіпертонічну хворобу шляхом дослідження параметрів слюзопродукції за допомогою тесту Ширмера.

Матеріали і методи дослідження

Після підписання інформованої згоди в дослідження залучили 102 особи, які хворі на гіпертонічну хворобу II стадії. Залежно від рівня ТТГ пацієнтів поділили на 2 групи: з нормальним (0,4–4,0 мкОД/мл) та помірно підвищеним рівнем ТТГ (4,0–15,6 мкОД/мл при нормальному рівні тиреоїдних гормонів). Група хворих на гіпертонічну хворобу без СГ – 71 пацієнт (59 жінок – 83,1 %, 12 чоловіків – 16,9 %); група хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім субклінічним гіпотиреозом – 31 пацієнт (28 жінок – 90,32 %, 3 чоловіки – 9,68 %). Групи зіставні за віком ($55,11 \pm 8,67$ року проти $58,09 \pm 10,04$ року; $p = 0,131$), статтю ($p = 0,363$), зростом ($p = 0,821$), вагою ($p = 0,832$), площею поверхні тіла ($p = 0,780$), індексом маси тіла ($p = 0,885$).

З дослідження виключали пацієнтів із маніфестним гіпотиреозом і високим рівнем ТТГ, що супроводжувався зниженням концентрації гормонів ЩЗ у сироватці; пацієнтів, які користуються контактними лінзами, мають офтальмопатії з синдромом Шегрена та інші причини (тривала робота за комп'ютером) розвитку синдрому «сухого ока». Крім лабораторного обстеження ЩЗ усім хворим виконали тест Ширмера за стандартною методикою. Тест-смужку встановлювали у праве око на 5 хвилин, після чого оцінювали зволоження смужки у міліметрах (рис. 1, 2).

Статистичне опрацювання матеріалу здійснили з застосуванням пакета програм Statistica 6.0 (StatSoft, Tulsa, OK, США, №AXXR712D833214FAN5) та Analyse-it

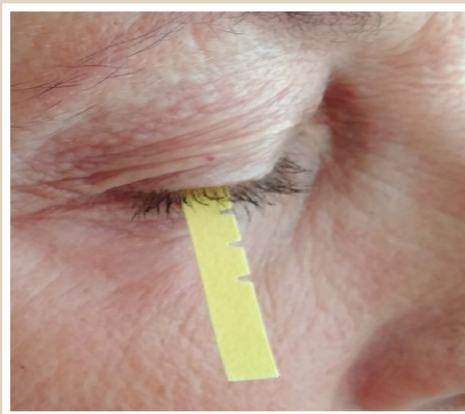


Рис. 1. Тест-смужка встановлена за нижню повіку (в латеральний кут).

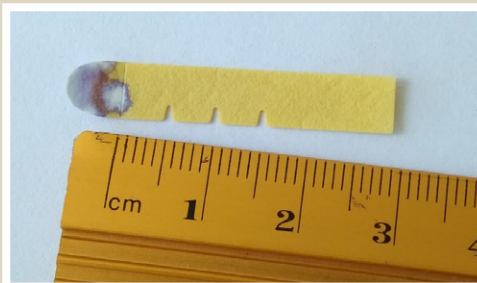


Рис. 2. Оцінювання результатів за допомогою лінійки (вимірювання починається від місця згину, насічки на смужці відповідають 5 мм, 10 мм і 15 мм, синім кольором забарвлена частина смужки, зволожена слюзою).

for Microsoft Excel 4.80.1 (Analyse-it Software, Ltd.). Нормальність розподілу змінних перевіряли за допомогою тесту Колмогорова–Смірнова. Результати описової статистики наведені у вигляді середнього та стандартного відхилення ($M \pm SD$) або медіани з міжквартильним розмахом – $Me (Q_{25}–Q_{75})$. Якісні ознаки наведені у вигляді абсолютних частот і відсотків. Кількісні показники у групах порівнювали із застосуванням U-критерію Манна–Уїтні, якісні – за допомогою χ^2 . Для визначення критичних значень (cut-off value) кількісних показників застосовували ROC-аналіз. Відношення шансів для одного показника розраховували за допомогою уніваріантного логістичного регресійного аналізу. Порівняння узгодженості двох методів діагностики виконали за методом Blend–Altman plot. Вірогідними вважали відмінності на рівні $p < 0,05$.

Результати

Середні значення рівнів ТТГ у групах хворих на ГХ з еутиреозом і СГ становили $1,98 \pm 0,82$ мкОД/мл та $7,12 \pm 2,96$ мкОД/мл ($p = 0,0001$), середні значення тесту Ширмера – $20,02 \pm 8,8$ мм та $8,45 \pm 7,66$ мм ($p = 0,0001$) відповідно, а різниця показників мала високу вірогідність (табл. 1, рис. 3).

ROC-аналіз визначив точку розподілу для показника тесту Ширмера. Критичним значенням виявилося 13 мм (чутливість 93,7 %, специфічність 69,6 %, AUC 0,853; 95 % ДІ 0,703–0,945; $p = 0,0001$) (рис. 4).

Результати уніваріантного логістичного регресійного аналізу довели: у хворих на гіпертонічну хворобу результати тесту Ширмера ≤ 13 мм збільшують відношення шансів субклінічного гіпотиреозу у 21,44 раза (95 % ДІ 6,57–69,99; $p = 0,0001$).

Проте будь-який регресійний аналіз передбачає, що одна зі змінних є залежною, а інша незалежною. Важко уникнути хибних висновків через визначення категорії досліджуваних змінних. Тому для порівняння двох методів діагностики субклінічного гіпотиреозу використали статистику Bland–Altman. Результати порівняння методів діагностики субклінічного гіпотиреозу (за рівнем ТТГ і за результатами тесту Ширмера) наведені на рис. 5.

Результати аналізу показують високу узгодженість даних, котрі одержали різними методами. На рис. 5 наведені різниці часток для кожного усередненого значення показників. Середня різниця між вимірюваннями дорівнює -13,0, що свідчить про відсутність систематичної розбіжності, а стандартне відхилення різниць становило від -10,1 до +36,1, що значно менше самих значень. До того ж відсутня залежність різниці вимірювань від величини показників.

Отже, вимірювання, що отримані обома способами, добре узгоджуються один з одним, а запропонований метод діагностики субклінічного гіпотиреозу за допомогою тест-смужки Ширмера може бути використаний як скринінговий тест на гіпофункцію щитоподібної залози.

Обговорення

Даних фахової літератури щодо діагностики гіпотиреозу за параметрами тесту Ширмера ми не знайшли, хоча зв'язок гіпотиреозу з синдромом «сухого ока» досліджували багато авторів, зокрема вивчали вплив гіпофункції ЩЗ на виділення слізної рідини та розвиток синдрому «сухого ока» [19–32]. У наведених джерелах описано випадки синдрому «сухого ока», зроблено спроби пояснення механізмів функціональних порушень у рогівці, кон'юнктиві та слізозових залозах при гіпотиреозі. Велике значення приділяється вивченню впливу тиреоїдних гормонів на морфологію тканин поверхні ока й експресію рецепторів до цих гормонів у тканинах слізозової залози. Дослідники визначили необхідність контролю рівнів гормонів ЩЗ у хворих із порушенням слюзопродукції та важливість офтальмологічного обстеження при тиропатіях. Результати досліджень останніх 20 років, що присвячені СГ, а також щоденна клінічна практика, свідчать: здебільшого гіпотиреоз (передусім субклінічний) є не клінічним синдромом, а лабораторним феноменом, який виявляють у пацієнта при підозрі на патологію ЩЗ. Хоча є роботи щодо наявності симптомів маніфестного гіпотиреозу при СГ [32–34], все ж їхні прояви мінімальні [35]. Ми не отримали суттєвої різниці клінічних проявів під час обстеження пацієнтів із СГ порівняно з особами з еутиреоїдним станом. Суб'єктивні відчуття, що є проявами «сухого ока», наявні тільки у 13,6 % хворих, які скаржилися на сухість, відчуття «піску» в очах тощо. На рис. 1 наведені фото пацієнтки С. (вік – 61 рік), яка хвора на АГ і має поєднаний перебіг ГХ і СГ (рівень ТТГ – 15,6 мкОД/мл, Т4 вільного – 11,8 пМоль/л). Хвора тривалий час скаржилася на сухість, слюзотечу та відчуття «піску» в очах. Захворювань очей не мала,

Таблиця 1. Середні значення рівнів ТТГ і показників тесту Ширмера у хворих досліджуваних груп, ($M \pm SD$)

Показник, одиниці вимірювань	ГХ+СГ-, n = 71	ГХ+СГ+, n = 31	p Whitney U Test
Ширмер, мм	20,02 $\pm$ 8,80	8,45 $\pm$ 7,66	0,0001
ТТГ, мкОД/мл	1,98 $\pm$ 0,82	7,12 $\pm$ 2,96	0,0001

ГХ+СГ-: група хворих на гіпертонічну хворобу без субклінічного гіпотиреозу; ГХ+СГ+: група хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім субклінічним гіпотиреозом.

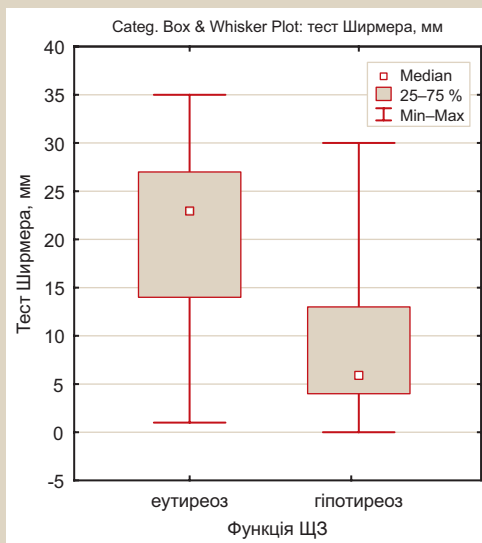


Рис. 3. Медіана, квартильні (25 % і 75 %), мінімальні й максимальні значення тесту Ширмера у хворих на ГХ без і з СГ. Код еутиреоз – група хворих на ГХ без СГ, код гіпотиреоз – група хворих на ГХ із супутнім СГ.

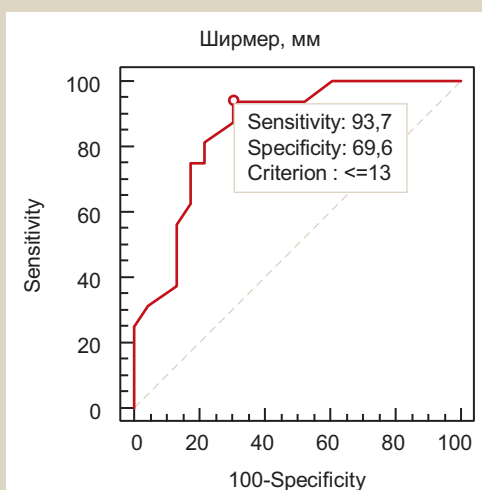


Рис. 4. Точка розподілу показника тесту Ширмера за даними ROC-аналізу.

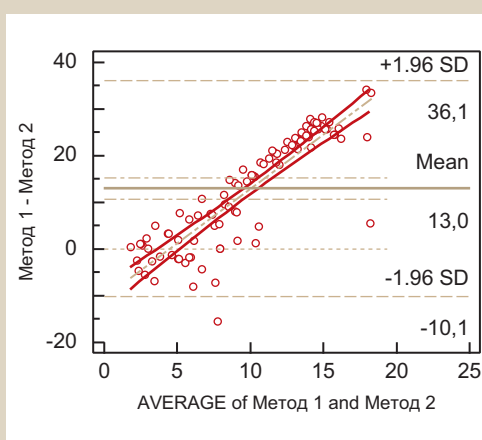


Рис. 5. Діаграма розсіювання, або графік Тюї різниці-середнє (Plot differences).

По осі X – середнє значення для двох методів в одному дослідженні, по Y – різниця значень в одному дослідженні; додаткові дві лінії на графіку відповідають середній різниці плюс/мінус 1,96* стандартного відхилення, що вказує на очікуваний розкид різниці значень двох вимірювань.

користується окулярами для читання за віком. На рис. 2 зафіксовано початок шостої хвилини тесту, паперова смужка не змінила кольору, помітно, що навіть частина смужки, що знаходилася за повікою, частково залишилася сухою (незабарвленою). Це один із прикладів розвитку синдрому «сухого ока» при тиропатіях. Можна припустити, при тяжкому гіпотиреозі слід очікувати більш виражені зміни слюзопродукції з появою маніфестної очної симптоматики. Це припущення підтверджується результатами досліджень Г. Я. Павловської та співавт. (2014), котрі обстежили 26 хворих із рівнем ТТГ понад 10 мкОД/мл і сухим кератокон'юнктивітом I та II ступеня важкості. Усі хворі мали скарги різної інтенсивності, а середнє значення тесту Ширмера дорівнювало $16,0 \pm 0,1$ мм/5 хв при I стадії, $8,0 \pm 0,5$ мм/5 хв у хворих із II стадією. Важливо, що прояви захворювання були приблизно однаковими на обох очах [20].

Слід відзначити, що одним із критеріїв діагностики синдрому «сухого ока» під час офтальмологічного обстеження є значення тесту Ширмера менше ніж 10 мм [19]. У нашому дослідженні отримали граничне значення тесту Ширмера менше ніж 13 мм, але воно стосується хворих (переважно жінок) на гіпертонічну хворобу із супутнім субклінічним гіпотиреозом.

Висновки

1. У хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім субклінічним гіпотиреозом виявили зниження показників слюзопродукції за даними тесту Ширмера.

2. Критерієм діагностики субклінічного гіпотиреозу у хворих на гіпертонічну хворобу слід вважати значення тесту Ширмера менше ніж 13 мм за 5 хвилин.

3. Дані порівняння двох методів діагностики за методом Бленда–Алмана дають змогу використовувати тест Ширмера для скринінгу (до визначення рівня ТТГ) хворих на гіпотиреоз як додаткового фактора серцево-судинного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію.

Перспективи подальших досліджень полягають в удосконаленні та впровадженні методів скринінгового виявлення гіпотиреозу у хворих на артеріальну гіпертензію.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету: «Діагностика, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі факторів додаткового кардіоваскулярного ризику (надмірна вага, дисліппротеїнемія, субклінічний гіпотиреоз, порушення мозкового кровообігу)» № держреєстрації 0117U006959 (2017–2021).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Новиков Є. В., аспірант каф. пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Новиков Е. В., аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Novikov Ye. V., MD, Postgraduate Student of the Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Course of Patients' Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 26.07.2018

Після доопрацювання / Revised: 20.08.2018

Прийнято до друку / Accepted: 21.08.2018

Список літератури

- [1] Коваленко В.М. Серцево-судинні хвороби: медико-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні / В.М. Коваленко, А.П. Дорогой // Український кардіологічний журнал. – 2016. – Додаток 3. – С. 5–14.
- [2] Mathers C.D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030 / C.D. Mathers, D. Loncar // PLoS Med. – 2006. – Vol. 3(11). – e442. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>.
- [3] Global status report on noncommunicable diseases / World Health Organization. – 2014.
- [4] Квіташвілі О. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України / О. Квіташвілі. – К, 2015. – С. 460.
- [5] Горбась І.М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань [Електронний ресурс] / І.М. Горбась // Артеріальна гіпертензія. – 2008. – №2(2). – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/6228>
- [6] Ford E.S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care / E.S. Ford, S. Capewell // Annu Rev Public Health. – 2011. – №32. – С. 5–22.
- [7] Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure / T.M. Frisoli, R.E. Schmieder, T. Grodzicki, F.H. Messerli // Eur Heart J. – 2011. – Vol. 32. – Issue 24. – P. 3081–3087.
- [8] Городинська О.Ю. Прогностична характеристика поширення гіпотиреозу в Полтавській області та в Україні в цілому за умов йодного дефіциту / О.Ю. Городинська, Л.Є. Бобирова // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2016. – №2. – С. 44–49.
- [9] Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2002) / Y. Aoki, R.M. Belin, R. Clickner et al. // Thyroid. – 2007. – Vol. 17. – P. 1211–1223.
- [10] Паньків В.І. Практична тиреоїдологія / В.І. Паньків. – Донецьк : Видавництво Заславський О.Ю., 2011. – 224 с.
- [11] Заремба Є.Х. Субклінічний гіпотиреоз: лабораторний феномен чи окрема нозологія? / Є.Х. Заремба, І.С. Шатинська-Мицик // Мистецтво лікування. – 2010. – №2. – С. 52–55.
- [12] Кононенко А.Г. Зміни показників обміну речовин при експериментальному гіпотиреозі / А.Г. Кононенко, В.Г. Кравченко // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2016. – №2. – С. 174.
- [13] Оценка состояния липидного обмена при дисфункции щитовидной железы / В.Г. Каджарян, А.В. Мельник, П.П. Бидзляя, О.О. Соловйок // Запорізький медичний журнал. – 2014. – №1. – С. 20–22.
- [14] Подзолков А.В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоконормальный уровень ТТГ / А.В. Подзолков, В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2009. – Т. 5. – №2. – С. 4–16.
- [15] Thyroid function, endothelium, and inflammation in hemodialyzed patients: possible relations? / J. Malyszko, J.S. Malyszko, K. Pawlak, M. Mysliwiec // J. Ren Nutr. – 2007. – Vol. 17(1). – P. 30–37.
- [16] Модифицирующее влияние субклинического гипотиреоза на течение артериальной гипертензии: взаимосвязи со скрытой неффективностью лечения, суточным профилем артериального давления и состоянием органов-мишеней / Т.А. Некрасова, Л.Г. Стронгин, Е.П. Морозова та ін. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – Т. 11. – №2. – С. 55–62.
- [17] Serum TSH related to measures of body mass: longitudinal data from the HUNT Study, Norway / A. Svare, T. I. Nilsen, T. Bjoro, et al. // Clin. Endocrinol. – 2011. – Vol. 74(6). – P. 769–775.
- [18] Особливості ліпідного та вуглеводного обміну у хворих з метаболічним синдромом та дисфункцією щитоподібної залози [Електронний ресурс] / А.О. Логвиненко, О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, та ін. // Eurolab. – 2009. – Режим доступу: <https://www.eurolab.ua/encyclopedia/565/44670/>.
- [19] Коррекция синдрома «сухого глаза» у пациентов с патологией щитовидной железы / Л.В. Дравица, Ф.И. Бирюков, Н.М. Самохвалова та ін. // Матеріали XIII з'їзду офтальмологів України (м. Одеса, 21–23 травня 2014 р.). – Одеса, 2014. – С. 10.
- [20] Сухий кератокон'юнктивіт у хворих з гіпотиреозом / Г.Я. Павловська, О.Б. Павлів, М.І. Павловський, С.Я. Патер // Матеріали XIII з'їзду офтальмологів України (м. Одеса, 21–23 травня 2014 р.). – Одеса, 2014. – С. 31.
- [21] Shashikala P. Prevalence of dry eye in hypothyroidism / P. Shashikala, Rupakala, Sindhu // International journal of Clinical Cases and Investigations. – 2013. – Vol. 5(1). – P. 46–51.
- [22] Isabela M.B. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management / M.B. Isabela, D.O. Rodrigo, A.L. Paulo. // Clin Interv Aging. – 2012. – №7. – С. 97–111.

- [23] Influence of Thyroid Hormone on Thyroid Hormone Receptor β -1 Expression and Lacrimal Gland and Ocular Surface Morphology / A.C. Dias, C.M. Mólulo, A.G. Jorge, et al. // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2007. – Vol. 48. – P. 3038–4108.
- [24] Дрожжина Г.І. Кон'юнктивіт / Г.І. Дрожжина. – Одеса : Астропринт, 2011. – 86 с.
- [25] Петруня А.М. Вплив тіолових препаратів (ацетилцистеїна та вітаїодурола) на систему глутатіона в рогівці при кератиті в поєднанні з кон'юнктивітом / А.М. Петруня, Е.А. Мухам // *Український медичний альманах*. – 2012. – №15. – С. 133–137.
- [26] Corneal topographical and biomechanical variations associated with hypothyroidism / Z. Gatziofias, G.D. Panos, E. Brugnolli, F. Hafezi // *J Refract Surg.* – 2014. – №30. – P. 78–79.
- [27] Effect of hypothyroidism on postnatal conjunctival development in rats / A. Micali, A. Pisani, D. Puzzolo, et al. // *Ophthalmic Res.* – 2011. – Vol. 45. – Issue 2. – P. 102–112.
- [28] Diagnostic strategies for subclinical hypothyroidism / S. Mohanty, W. Amruthal, G.C. Reddy, et al. // *Indian J Clin Biochem.* – 2008. – Vol. 23. – P. 279.
- [29] Ozturk B.T. Ocular changes in primary hyperthyroidism / B.T. Ozturk, H. Kerimoglu, O. Dikbas // *BMC Research Notes*. – 2010. – №3. – P. 266–271.
- [30] Petruela M. Antioxidant Status in Hypo- and Hyperthyroidism. *Antioxidant Enzymes* / M. Petruela, A. Muresan, I. Dimcea // *licensee InTech*. – 2012. – Chapter 8. – P. 197–236.
- [31] Plummer C.E. Ocular manifestations of endocrine disease / C.E. Plummer, A. Specht, K. Gelatt // *Compend Contin Educ.* – 2007. – Vol. 29. – Issue 12. – P. 733–743.
- [32] Subclinical hypothyroidism resulting from autoimmune thyroiditis in female patients with endogenous depression / N. Castro, V. Scafidi, R. Lo Baido et al. // *J. Endocrinol. Invest.* – 1994. – Vol. 17. – С. 641–646.
- [33] Kahaly G.J. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism / G.J. Kahaly // *Thyroid*. – 2000. – Vol. 10. – Issue 8. – P. 665–679.
- [34] Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism / R. Luboshitzky, A. Aviv, P. Herer, L. Lavie // *Thyroid*. – 2002. – Vol. 12. – Issue 5. P. 421–425.
- [35] Cushing G.W. Subclinical hypothyroidism. Understanding is the key to decision making / G.W. Cushing // *Subclinical hypothyroidism. Understanding is the key to decision making*. – 1993. – Vol. 94. – Issue 1. – P. 95–97, 100–102, 106–107.
- [1] Kovalenko, V. M., & Dorohoi, A. P. (2016). Sertsevo-sudynni khvoroby: medyko-sotsialne znachennia ta stratehiia rozvytku kardiologii v Ukraini [Cardiovascular disease: medical and social importance and strategy of Cardiology in Ukraine]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 3, 5–14. [in Ukrainian].
- [2] Mathers, C. D., & Loncar, D. (2006). Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLOS Medicine*, 3(11), e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442.
- [3] World Health Organization. (2014). Global status report on noncommunicable diseases.
- [4] Kvitashvili, O. (2015). *Shchorichna dopovid pro stan zdorovia naseleennia, sanitarno-epidemichnu situatsiiu ta rezultaty diialnosti systemy okhorony zdorovia Ukrainy. 2014 rik* [Annual report on the state of health, sanitary and epidemiological situation and the results of the health system in Ukraine. 2014]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [5] Horbas, I. M. (2008). Epidemiolohiia osnovnykh faktoriv ryzyku sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan [Epidemiology of the main risk factors for cardiovascular disease]. *Arterialna gipertenzia*, 2(2). Retrieved from <http://www.mif-ua.com/archive/article/6228> [in Ukrainian].
- [6] Ford, E. S., & Capewell, S. (2011). Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Ann. Rev. Public Health*, 32, 5–22. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031210-102111.
- [7] Frisoli, T. M., Schmieder, R. E., Grodzicki, T., & Messerli, F. H. (2011). Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. *European Heart Journal*, 32(24), 3081–3087. doi: 10.1093/eurheartj/ehr379.
- [8] Gorodinskaya, O., & Bobyrova, L. (2016). Prognostychna kharakterystyka poshyrennia hipotireozu v Poltavskii oblasti ta v Ukraini v tsilomu za umov yodnoho defitsytu [Prognostic characteristics of the prevalence of hypothyroidism in the Poltava region and in Ukraine under conditions of iodine deficiency]. *Mizhnarodnyi endykrinologichnyi zhurnal*, 2, 44–49. [in Ukrainian].
- [9] Aoki, Y., Belin, R. M., Clickner, R., Jeffries, R., Phillips, L., & Mahafey, K. R. (2007). Serum TSH and Total T4 in the United States Population and Their Association With Participant Characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2002). *Thyroid*, 17(12), 1211–1223. doi: 10.1089/thy.2006.0235.
- [10] Pankiv, V. I. (2011). *Praktychna tyreidolohiia. [Practice tireoidology]*. Donetsk, Vydavets Zaslavskiy. [in Ukrainian].
- [11] Zaremba, Ye. Kh., & Shatynska-Mytsyk, I. S. (2010). Subklinichnyi hipotireoz: laboratornyi fenomen chy krema nozoloii? [Subclinical hypothyroidism: a laboratory phenomenon or a specific nosology?]. *Mystetstvo likuvannia*, 2, 52–55. [in Ukrainian].
- [12] Kononenko, A. H., & Kravchenko, V. H. (2016). Zminy pokaznykiv obminu rechovyv pry eksperymentalnomu hipotireozu [Changes in metabolic rate in experimental hypothyroidism]. *Mizhnarodnyi endykrinologichnyi zhurnal*, 2, 174. [in Ukrainian].
- [13] Kadzharyan, V. G., Melnik, A. I., Bidzilya, P. P., & Solovyuk, S. A. (2014). Otsinka stanu lipidnoho obminu pid chas dysfunktsii shchytovidnoho zalozu [Assessment of the state of lipid exchange in thyroid dysfunction]. *Zaporozhye medical journal*, 1, 20–22. [in Ukrainian].
- [14] Podzolkov, A. V., & Fadeyev, V. V. (2009). Gipotireoz, subklinicheskij gipotireoz, vysokonormal'nyi uroven' TTG [Hypothyroidism, Subclinical Hypothyroidism, High-normal TSH-level]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*, 5(2), 4–16. [in Russian].
- [15] Malyszko, J., Malyszko, J., Pawlak, K., & Mysliwiec, M. (2007). Thyroid Function, Endothelium, and Inflammation in Hemodialyzed Patients: Possible Relations? *Journal Of Renal Nutrition*, 17(1), 30–37. doi: 10.1053/j.jrn.2006.07.003.
- [16] Nekrasova, T. A., Strongin, L. G., Morozova, E. P., Durigina, E. M., & Kasakova, L. V. (2015). Modifiziruyushchee vliyaniye subklinicheskogo gipotireoza na techeniye arterial'noy gipertenzii vzaimosvyazi so skrytoj neeffektivnost'yu lecheniya sutochnym profilem arterial'nogo davleniya i sostoyaniem organov-mishenej. [Modifying influence of subclinical hypothyroidism on arterial hypertension: relationship to masked treatment failure, circadian blood pressure profile and target organs status]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*, 11(2), 55–62. [in Russian]. doi: 10.14341/ket2015255-62.
- [17] Svare, A., Nilsen, T. I., Bjørø, T., Asvold, B. O., & Langhammer, A. (2011). Serum TSH related to measures of body mass: the HUNT Study, Norway. *Clin. Endocrinol.*, 74(6), 769–775. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04009.x.
- [18] Lohvynenko, A. O., Mitchenko, O. I., Romanov, V. Yu., Iliushyna, H. Ya., Beliaeva, T. V., & Chulaievska, I. V. (2009). Osoblyvosti lipidnoho ta vuhlevodnoho obminu u khvorykh z metabolichnym syndromom ta dysfunktsiieiu shchytovidnoho zalozu [Features of lipid and carbohydrate metabolism in patients with metabolic syndrome and dysfunction of the thyroid gland]. *Eurolab*. Retrieved from <https://www.eurolab.ua/encyclopedia/565/44670/> [in Ukrainian].
- [19] Dravica, L. V., Biryukov, F. I., Samokhvalova, N. M., et al. (2014). Korekciia sindroma sukhogo glaza u pacientov s patologiei schytovidnoho zhelezy [Correction of the «dry eye» syndrome in patients with thyroid gland pathology]. Proceedings of the 13th Congress of Ophthalmologists of Ukraine. (P. 10). Odessa. [in Russian].
- [20] Pavlovska, H. Ya., Pavliv, O. B., Pavlovskiy, M. I., & Pater, S. Ya. (2014). Sukhyi keratokoniunktivit u khvorykh z hipotireozom [Dry keratoconjunctivitis in patients with hypothyroidism]. Proceedings of the 13th Congress of Ophthalmologists of Ukraine. (P. 34). Odessa. [in Ukrainian].
- [21] Shashikala, P. (2013). Prevalence of dry eye in hypothyroidism. *Int. J. Clin. Cases Investigations*, 5(1), 46–51.
- [22] Bensenor, I. M., Olmos, R. D., & Lotufo, P. A. (2012). Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. *Clinical Interventions in Aging*, 7, 97–111. doi: 10.2147/CIA.S23966.
- [23] Dias, A. C., Mólulo, C. M., Jorge, A. G., Braz, A. M., Jordão, A. A. Jr., & Filho, R. B., et al. (2007). Influence of Thyroid Hormone on Thyroid Hormone Receptor β -1 Expression and Lacrimal Gland and Ocular Surface Morphology. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(7), 3038–4108. doi: 10.1167/iov.06-1309.
- [24] Drozhzhyna, H. I. (2011). *Koniunktivity [Conjunctivitis]*. Odesa: Astroprynt. [in Ukrainian].
- [25] Petrunia, A. M., Mukham, E. A. (2012). Vplyv tiolovykh preparativ (atsetyltsysteina ta vitaiodurola) na systemu hliutatiuna v rohvitsi pry keratiti v poiednanni z koniunktivitom [Influence of thiol agents (acetylcysteine and vitadione) on the glutathione system in the cornea with keratitis in conjunction with conjunctivitis]. *Ukrainskyi medychnyi almanakh*, 15, 133–137. [in Ukrainian].
- [26] Gatziofias, Z., Panos, G., Brugnolli, E., & Hafezi, F. (2014). Corneal Topographical and Biomechanical Variations Associated With Hypothyroidism. *Journal of Refractive Surgery*, 30(2), 78–79. doi: 10.3928/1081597x-20140120-01.
- [27] Micali, A., Pisani, A., Puzzolo, D., Spinella, R., Roszkowska, A., & Aragona, P. (2011). Effect of hypothyroidism on postnatal conjunctival development in rats. *Ophthalmic Res.*, 45(2), 102–112. doi: 10.1159/000317065.
- [28] Mohanty, S., Amruthal, W., Reddy, G., Kusumanjali, G., Kanagasabapathy, A., & Rao, P. (2008). Diagnostic strategies for subclinical hypothyroidism. *Indian Journal Of Clinical Biochemistry*, 23(3), 279–282. doi: 10.1007/s12291-008-0062-y.
- [29] Ozturk, B., Kerimoglu, H., Dikbas, O., Pekel, H., & Gonen, M. (2009). Ocular changes in primary hypothyroidism. *BMC Research Notes*, 2(1), 266. doi: 10.1186/1756-0500-2-266.
- [30] Petruela, M., Muresan, A., & Dimcea, I. (2012). Antioxidant Status in Hypo- and Hyperthyroidism. *Antioxidant Enzymes. licensee InTech*, 8, 197–236. <http://dx.doi.org/10.5772/51018>.
- [31] Plummer, C. E., Specht, A., & Gelatt, K. (2007). Ocular manifestations of endocrine disease. *Compend Contin Educ.*, 29(12), 733–743.
- [32] Castro, N., Scafidi, V., Lo Baido, R., Natri, L., Abbate, G., Cuffaro, M. P., et al. (1994). Subclinical hypothyroidism resulting from autoimmune thyroiditis in female patients with endogenous depression. *J. Endocrinol. Invest.*, 17, 641–646. doi: 10.1007/BF03349679.
- [33] Kahaly, G. (2000). Cardiovascular and Atherogenic Aspects of Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*, 10(8), 665–679. doi: 10.1089/10507250050137743.
- [34] Luboshitzky, R., Aviv, A., Herer, P., & Lavie, L. (2002). Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women with Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*, 12(5), 421–425. doi: 10.1089/105072502760043512.
- [35] Cushing, G. W. (1993). Subclinical hypothyroidism. Understanding is the key to decision making. *Postgrad Med.*, 94(1), 95–97, 100–102, 106–107. doi: 10.1080/00325481.1993.11945681.

Стан біоелектричної активності міокарда у представниць плавання

Є. Л. Михалюк¹, Л. М. Гуніна², А. А. Чернозуб³

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²Сумський державний педагогічний університет імені А. С. Макаренка, Україна, ³Чорноморський національний університет імені Петра Могили, м. Миколаїв, Україна

Ключові слова:

плавці рівня від III розряду до МСМК, ЕКГ, НБПНПГ, СРРШ, синдром CLC, T-infantile, зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу.

Запорізький медичний журнал.

– 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 634–639

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.5.141726

E-mail:

evg.mikhaliuk@gmail.com

Ключевые слова:

пловцы уровня от III разряда до МСМК, ЭКГ, НБПНПГ, СРРЖ, синдром CLC, T-infantile, изменения конечной части желудочкового комплекса.

Запорожский медицинский журнал.

– 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 634–639

Key words:

swimmers from level III to MSIC, ECG, IRBBB, SEVR, CLC syndrome, T-infantile, changes in the end part of the ventricular complex.

Zaporozhye medical journal

2018; 20 (5), 634–639

Мета роботи – вивчити показники біоелектричної активності міокарда у представників плавання (жінок) на дистанції від 100 до 400 метрів, які відрізняються за спортивною кваліфікацією.

Матеріали та методи. Дослідження біоелектричної активності міокарда здійснили на діагностичному автоматизованому комплексі «Кардіо+». Для диференційної діагностики спортсменам із правопередсердним ритмом, міграцією водія ритму та змінами кінцевої частини шлуночкового комплексу виконали пробу з фізичним навантаженням на велоергометрі у вигляді субмаксимального тесту PWC₁₇₀, а спортсменам із синдромом CLC – ехокардіографію на апараті Sim 5000 Plus (Італія).

Результати. У представниць плавання рівня МС–МСМК порівняно з плавчихами кваліфікації КМС–1 розряду та II–III розряду частіше виявляють синусову брадикардію, менше осіб з вертикальною позицією осі серця, а порівняно зі спортсменками кваліфікації II–III розряду менше спортсменок із ЧСС, що становила 80 уд/хв і більше, і нормальним вольтажем. У плавчих кваліфікації КМС–1 розряду порівняно зі спортсменками II–III розряду рідше виявляють вертикальну позицію серця, ЧСС 80 уд/хв і більше, підвищений вольтаж ЕКГ і T-infantile, частіше – нормальний вольтаж ЕКГ і НБПНПГ.

Висновки. Після фізичного навантаження у вигляді субмаксимального тесту PWC₁₇₀ у спортсменок із правопередсердним ритмом і міграцією водія ритму відбувалося відновлення синусового ритму, у спортсменок зі зміною кінцевої частини шлуночкового комплексу визначена нормалізація ЕКГ. У спортсменок із синдромом CLC за даними ехокардіографії не встановили дилатацію та гіпертрофію серця, а наявність НБПНПГ і СРРШ слід розглядати як особливості їхньої ЕКГ.

Состояние биоэлектрической активности миокарда у представительниц плавания

Е. Л. Михалюк, Л. М. Гунина, А. А. Чернозуб

Цель работы – изучить показатели биоэлектрической активности миокарда у представительниц плавания (женщин) на дистанции от 100 до 400 метров, которые отличаются по спортивной квалификации.

Материалы и методы. Исследование биоэлектрической активности миокарда провели на диагностическом автоматизированном комплексе «Кардио+». Для дифференциальной диагностики спортсменкам с правопредсердным ритмом, миграцией водителя ритма и изменениями конечной части желудочкового комплекса проводили пробу с физической нагрузкой на велоэргометре в виде субмаксимального теста PWC₁₇₀, а спортсменкам с синдромом CLC – эхокардиографию на аппарате Sim 5000 Plus (Италия).

Результаты. У представительниц плавания уровня МС-МСМК по сравнению с пловчихами квалификации КМС–1 разряд и II–III разряда чаще отмечали синусовую брадикардию, меньше лиц с вертикальной позицией оси сердца, а в сравнении со спортсменками квалификации II–III разряда меньше лиц с ЧСС 80 уд/мин и больше, нормальным вольтажом. У пловчих квалификации КМС–1 разряд по сравнению со спортсменками II–III разряда реже встречается вертикальная позиция сердца, ЧСС 80 уд/мин и более, повышенный вольтаж ЭКГ и T-infantile, однако чаще нормальный вольтаж ЭКГ и НБПНПГ.

Выводы. После физической нагрузки в виде субмаксимального теста PWC₁₇₀ у спортсменок с правопредсердным ритмом и миграцией водителя ритма происходило восстановление синусового ритма, а у спортсменок с изменениями конечной части желудочкового комплекса – нормализация ЭКГ. У спортсменок с синдромом CLC по данным эхокардиографии не установлены дилатация и гипертрофия сердца, а наличие НБПНПГ и СРРЖ следует рассматривать как особенности их ЭКГ.

The state of bioelectric activity of the myocardium in representatives of swimming

Ye. L. Mykhaliuk, L. M. Hunina, A. A. Chernozub

The purpose of the work was to study the indices of myocardium bioelectrical activity in representatives (women) of swimming on the 100–400 meters distance, who differ in sports qualification.

Materials and methods. The myocardium bioelectrical activity was studied using the diagnostic automated complex “Cardio+”. For the purpose of differential diagnosis, athletes with right atrial ectopic rhythm, wandering pacemaker and distortion of the terminal portion of the ventricular complex were subjected to an exercise tolerance test on a bicycle ergometer using the method of submaximal exercise PWC₁₇₀ test and athletes with CLC syndrome – to echocardiography using an echo-Doppler unit (model Sim 5000 Plus, Italy).

Results. Among the representatives of MS-MSIC female swimmers sinus bradycardia is more common and fewer persons with a vertical cardiac axis in comparison with the swimmers of CMS qualification category I and II–III, fewer persons with heart rate 80 beats/min or more and normal voltage in comparison with athletes of qualification category II–III. In the female swimmers of qualification category CMS I a vertical cardiac axis, heart rate 80 beats/min or more, high ECG voltage and T-infantile are less common in comparison with the athletes of the II–III category, but normal ECG voltage and IRBBB are more frequent.

Conclusions. In athletes with a right atrial ectopic rhythm and wandering pacemaker the sinus rhythm was restored after an exercise tolerance test using the method of submaximal exercise PWC₁₇₀ and the ECG normalized in athletes with distortion of the terminal portion of the ventricular complex. In athletes with CLC syndrome, showed by echocardiography, dilation and cardiac hypertrophy have not been revealed, and the presence of IRBBB and EVRS should be considered as features of ECG in this category of athletes.

Дані вітчизняної та закордонної наукової спортивно-медичної літератури свідчать: ЕКГ-скринінг – невіддільна частина поглибленого медичного обстеження спортсменів. Цей скринінг дає можливість виявити поширеність змін на ЕКГ серед спортсменів, що є наслідком як переважання вагусних впливів, котрі формуються внаслідок багаторічних фізичних навантажень (особливо аеробної спрямованості), так і неадекватних за обсягом й інтенсивністю тренувальних і змагальних навантажень, які призводять до розвитку передпатологічних і патологічних станів у спортсменів.

Незважаючи на те, що ЕКГ, за даними багаточисельних досліджень, має обмеження через низьку чутливість (21–58 %) і специфічність (45–76 %) у діагностиці гіпертрофії міокарда, вона відрізняється 100 % специфічністю, чутливістю щодо виявлення порушень ритму серця та провідності.

Відомо, що зміни на ЕКГ у спортсмена зумовлені різко вираженими переважаннями функції парасимпатичної ланки автономної нервової системи у відповідь на фізичні навантаження. Метод ЕКГ, відбиваючи сутність біоелектричних процесів у міокарді, характеризує відхилення від стану норми, виявляючи локальність і специфіку патогенетичних змін, дає змогу оцінювати функціональну готовність як серцево-судинної системи, так і організму загалом, не вдаючись до складних і дорогих методів апаратного контролю [12].

Якщо на початку розвитку спортивної медицини дослідників (спортивних лікарів, педагогів, фізіологів тощо) влаштовували ЕКГ-показники спортсменів «взагалі», тобто без урахування виду спорту, періоду тренувального процесу, кваліфікації, статі, віку тощо, то нині виникає потреба отримання та аналізу цієї інформації з урахуванням цих факторів [9].

Відомо, що спортсмени мають низку характерних особливостей ЕКГ. Так, циклічну синусову аритмію часто виявляють у спортсменів і вважають залежною від дихання зміною ЧСС. Передсердний (нижньо-, право-) ритм серця слід розглядати як варіант норми у спортсменів, якщо відсутні скарги або захворювання серця та інших органів.

Міграція водія ритму (МВР) є поступовим переміщенням джерела збудження серця від синусового вузла до передсердь, АВ-з'єднання та назад. Спостерігають при підвищеному тонусі вагуса в молодих людей (при цьому відсутня органічна патологія міокарда), а також може бути викликана такими захворюваннями серцево-судинної системи, як кардіоміопатія, міокардит будь-якого генезу. МВР можна вважати нормою, вона не потребує додаткового обстеження, якщо не призводить до зниження ЧСС, що супроводжується відповідною симптоматикою, хоча дотепер цей феномен при його виявленні у спортсмена викликає занепокоєння не тільки в лікарів загальної практики, але й у фахівців спортивної медицини, часто є приводом для відсторонення від занять спортом [1]. Згідно з даними

Є. В. Бучиної і співавт. [1], а також Л. М. Макарова і співавт. [7], МВР у спортсменів високого рівня виявляють у 6,7 % та 6,4 % відповідно, але А. А. Усманходжаєва і співавт. [17] серед баскетболістів 17–19 років виявили МВР у 9 % випадків.

Серед порушень внутрішньошлуночкової провідності для спортсменів характерне уповільнення проведення електричного імпульсу по правій ніжці пучка Гіса – неповна блокада правої ніжки пучка Гіса (НБПНПГ). У закордонних джерелах фахової літератури відзначають, що у видах спорту, які передбачають наявність витривалості, НБПНПГ виявляють приблизно в 50 % спортсменів [23]. Ще більший відсоток наводять дослідники з Польщі [2009], які серед 73 елітних спортсменів обох статей віком від 21 до 34 років, які займалися різними видами спорту (всього 14), виявили 71,2 % спортсменів із НБПНПГ [22]. Але є дані, що у групах спортсменів високого класу (від 116 до 375 осіб), переважно чоловіків, НБПНПГ виявляють у 13,9–29,4 % випадків [1,2,7]. Під час розгляду окремих циклічних видів спорту на витривалість у чоловіків (лижний спорт, плавання), а також у жінок (біг на дистанції 100–200 м та 400 м) відсоток спортсменів із НБПНПГ – у межах від 3,6 % до 15,9 % [5,6,10,11].

Синдром ранньої реполяризації шлуночків (СРРШ) також виявляли у спортсменів із високою частотою [20]. СРРШ трапляється в 50 % спортсменів, які тренуються на розвиток витривалості, що є наслідком фізіологічної нерівномірності перебігу процесів де- і реполяризації шлуночків. Згідно з цим, підйом сегмента ST у грудних відведеннях при СРРШ показує передньоспрямоване зміщення вектора сегмента ST як результат затриманої реполяризації в субендокардальній зоні або передчасної (ранньої) реполяризації субепікардальної зони серця [21]. Ця думка визнається більшістю авторів, повністю виправдовуючи термін «рання реполяризація шлуночків» [4].

Аналіз СРРШ у спортсменів високого класу, що виконаний різними дослідниками за групами видів спорту, свідчить про його поширеність від 12,1 % до 53 % [2,14,15,19,22]. Водночас дані, що отримали у 53 спортсменок високого класу в бігу на дистанції 100–200 м, свідчать про наявність СРРШ у 7,5 % [10,11], а в бігу на 400 м серед 36 спортсменок рівня 1 розряд–МСМК осіб із таким феноменом не було [11].

Інверсію зубця Т у III стандартному і aVF відведенні багато дослідників інтерпретують як порушення процесів реполяризації [2,6,7,17,18,22], за даними цих авторів, її виявляють у 1,4–12,4 % спортсменів. Відзначимо, що здебільшого серед обстежуваних великий відсоток становили спортсмени-чоловіки. Ми розглядаємо цей феномен як зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу спільно з депресією/елевациєю сегмента ST не більше ніж 1 мм [13]. За даними Є. Л. Михалюка [8], у групі спортсменів з 12 видів спорту (n = 3091) такі зміни трапляються в 6,4 % випадків. Дані, які ми отримали

пізніше, показують: у жінок-спринтерів ($n = 53$) кваліфікації від 1 розряду до МСМК зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу виявляють в 17,0 % випадків [10], а серед 36 спортсменок з бігу на 400 метрів такого самого рівня – в 11,1 % випадків [11].

Це свідчить про необхідність аналізу феноменів ЕКГ з урахуванням виду спорту, спрямованості тренувального процесу на розвиток фізичних якостей, а також спортивної кваліфікації, статі.

Водночас слід відзначити: робіт, що присвячені вивченню ЕКГ-показників у плавців, незважаючи на багаторічні дослідження, здавалося б рутинної, але доволі чутливої методики, якою є електрокардіографія, в доступній нам науковій спортивно-медичній літературі не виявили, що і обґрунтовує актуальність дослідження.

Мета роботи

Вивчити показники біоелектричної активності міокарда у представниць плавання (жінок) на дистанції від 100 до 400 метрів у підготовчому періоді тренувального процесу, які відрізняються за спортивною кваліфікацією.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження біоелектричної активності міокарда виконали на діагностичному автоматизованому комплексі «Кардіо+». Для диференційної діагностики спортсменкам з правопередсердним ритмом, міграцією водія ритму та змінами кінцевої частини шлуночкового комплексу виконали пробу з фізичним навантаженням на велосергометрі у вигляді субмаксимального тесту PWC₁₇₀¹, а спортсменкам із синдромом CLC – ехокардіографію на апараті Sim 5000 Plus (Італія). Результати статистично опрацювали з використанням програми Statistica for Windows 6,0 (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5) із застосуванням параметричних методів. Величини наведені у вигляді середнього значення (M) $\pm$ стандартної помилки середньої (m). Статистично значущими прийнято відмінності показників за величиною рівня значущості p , що не перевищує 0,05.

Результати

На початку підготовчого періоду обстежили 129 спортсменок віком від 11 до 25 років, які займаються плаванням і у яких змагальною є дистанція від 100 до 400 метрів, мають спортивну кваліфікацію від III розряду до майстра спорту міжнародного класу (МСМК).

Із загальної кількості обстежених у 117 (90,7 %) зафіксовано правильний синусовий ритм, у 11 (8,5 %) – правопередсердний ритм, в однієї спортсменки (0,8 %) – міграцію водія ритму. Синусову циклічну (дихальну) аритмію виявили в 7 (5,4 %) плавчих. Достатній вольтаж ЕКГ виявили у 123 (95,3 %) спортсменок, підвищений – у 5 (3,9 %), знижений – в однієї (0,8 %). Нормальне положення електричної осі серця зафіксували в 45 (34,9 %), напіввертикальну позицію серця – у 36 (27,9 %), вертикальну – у 35 (27,1 %), відхилену електричну вісь серця вправо – у 8 (6,2 %), напівгоризонтальну позицію – у 3 (2,3 %), електрична вісь серця відхилена вліво у 2 (1,6 %) плавців. Синусову брадикардію виявили в 54 (41,9 %)

спортсменок, ЧСС у межах 61–79 уд/хв – у 61 (47,3 %), ЧСС, що становила 80 уд/хв і більше у 14 (10,8 %).

Зміни на ЕКГ були у 127 (98,5 %) спортсменок, серед них СРРШ – у 64 (50,4 %), НБПНПГ і зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу – по 18 (по 14,17 %) осіб, правопередсердний ритм – у 11 (8,66 %), T-infantile – у 9 (7,1 %), синдром CLC – у 6 (4,72 %), МВР – в 1 (0,78 %).

Для з'ясування впливу багаторічних тренувальних і змагальних навантажень на показники ЕКГ плавчих поділили на групи. У першу включили 27 спортсменок рівня майстер спорту (МС)–МСМК, у другу – 74 спортсменки кваліфікації кандидат у майстри спорту (КМС)–I розряд, у третю – 28 спортсменок кваліфікації II–III розряд. У представниць 1 групи (середній вік – 18,11 $\pm$ 0,62 року) правильний ритм серця виявили у 22 (81,5 %), правопередсердний ритм – у 4 (14,8 %), міграцію водія серця – в 1 (3,7 %) спортсменки. Синусову циклічну (дихальну) аритмію виявили у 3 (11,1 %) спортсменок. Достатній вольтаж зафіксували в усіх (100 %) представниць плавання рівня МС–МСМК. По 9 (по 33,3 %) спортсменок мали нормальне та напіввертикальне положення осі серця, електрична вісь серця була відхилена вправо у 4 (14,8 %), напівгоризонтальне положення – у 3 (11,1 %), вертикальна позиція осі серця – у 2 (7,4 %). Синусову брадикардію зафіксували у 17 (63 %), ЧСС у межах 61–79 уд/хв – в 9 (33,3 %); в 1 (3,7 %) спортсменки ЧСС становила 80 уд/хв та більше.

ЕКГ зі змінами виявили у 26 (96,3 %) плавчих: СРРШ – у 14 (51,8 %), зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу – у 5 (18,5 %), правопередсердний ритм – у 4 (14,8 %), НБПНПГ – у 2 (7,4 %), міграцію водія ритму – в 1 (3,7 %) спортсменки. Поодинокі дослідження ЕКГ-показників у плавців високого класу, що виконані О. Н. Котцовою та І. М. Крайновою [5], свідчать про наявність у спортсменів НБПНПГ у 3,6 % випадках, але відзначимо, що це були чоловіки.

У представниць плавання кваліфікації КМС–I розряд (середній вік – 14,76 $\pm$ 0,19 року) правильний синусовий ритм виявили в 68 (91,9 %), правопередсердний ритм – у 6 (8,1 %), синусову (дихальну) аритмію – у 4 (5,4 %). Достатній вольтаж ЕКГ зафіксовано у 72 (97,4 %) спортсменів, підвищений і знижений – по 1 (по 1,3 %). Нормальне положення електричної осі серця виявили у 27 (36,5 %), напіввертикальну позицію – у 22 (29,7 %), вертикальну – у 19 (25,7 %), електрична вісь серця відхилена вправо у 4 (5,4 %), вліво – у 2 (2,7 %). Синусова брадикардія зафіксована у 28 (37,8 %), ЧСС у межах 61–79 уд/хв – у 40 (54,1 %); у 6 (8,1 %) спортсменок ЧСС становила 80 уд/хв та більше.

ЕКГ зі змінами виявлена в усіх представниць плавання кваліфікації КМС–I розряд: СРРШ – у 35 (47,3 %), НБПНПГ – у 15 (20,3 %), зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу – у 12 (16,2 %), правопередсердний ритм – у 6 (8,1 %), CLC-синдром – у 4 (5,4 %), T-infantile – у 2 (2,7 %).

У представниць плавання II–III розряду (середній вік – 12,32 $\pm$ 0,33 року) правильний синусовий ритм був у 27 (96,4 %), правопередсердний ритм – в 1 (3,6 %) спортсменки. Достатній вольтаж ЕКГ виявили у 24 (85,7 %), підвищений – у 4 (14,3 %). Нормальне положення електричної осі серця зафіксовано в 9 (32,1 %); у 14 (50 %) електрична вісь серця мала

вертикальну, а в 5 (17,9 %) спортсменок – напіввертикальну позицію. Синусову брадикардію виявили в 9 (32,1 %), ЧСС у межах 61–79 уд/хв – у 12 (42,9 %), в 7 (25 %) осіб ЧСС становила 80 уд/хв та більше. Зміни на ЕКГ були у 27 (96,4 %) спортсменок: СРРШ – у 15 (53,6 %), T-infantile – в 7 (25 %), CLC-синдром – у 2 (7,1 %); по 1 (по 3,6 %) спортсменці – з НБПНПГ, змінами кінцевої частини шлуночкового комплексу та правопередсердним ритмом.

Обговорення

Наведене свідчить, що правильний синусовий ритм виявляють у групах порівняння майже однакою у групах МС–МСМК і КМС–1 розряд ($p = 0,137$), МС–МСМК і II–III розряд ($p = 0,076$), КМС–1 розряд і II–III розряд ($p = 0,422$).

Слід відзначити, що кількість плавчих із право-передсердним ритмом, нормальним положенням електричної осі серця та напіввертикальною позицією серця у групах порівняння було зіставна. Статистично значущі відмінності отримали порівнюючи плавчих із вертикальною позицією осі серця: найменша кількість таких спортсменок була у групі МС–МСМК порівняно зі спортсменками кваліфікації КМС–1 розряд ($p = 0,045$) і II–III розряд ($p = 0,0005$).

Синусову циклічну аритмію та відхилення осі серця вправо виявляли тільки серед спортсменок рівня МС–МСМК і КМС–1 розряду, ці дані статистично не відрізнялись – відповідно $p = 0,318$ і $p = 0,121$. Найменша кількість плавчих із нормальним вольтажом ЕКГ була у групі кваліфікації II–III розряд порівняно зі спортсменками рівня МС–МСМК ($p = 0,043$), у яких він становив 100 %, КМС–1 розряд ($p = 0,024$), осіб із підвищеним вольтажом ЕКГ було статистично більше у групі кваліфікації II–III розряд порівняно зі спортсменками кваліфікації КМС–1 розряд ($p = 0,006$).

Синусову брадикардію закономірно частіше виявляли у плавчих рівня МС–МСМК і КМС–1 розряд порівняно зі спортсменками кваліфікації II–III розряд – відповідно $p = 0,024$ та $p = 0,022$.

Кількість плавчих із ЧСС у межах 61–79 уд/хв майже не відрізнялась у порівнювальних групах, однак у спортсменок кваліфікації II–III розряд порівняно з групою рівня МС–МСМК і КМС–1 розряд було вірогідно більше осіб із ЧСС 80 уд/хв та більше – відповідно $p = 0,025$ та $p = 0,022$.

Кількість плавчих зі змінами на ЕКГ майже не відрізнялась між групами порівняння, і якщо у групі кваліфікації КМС–1 розряд вона становила 100 %, то у групі рівня МС–МСМК – 96,3 %, а у групі кваліфікації II–III розряд – 96,4 %. Неповну блокаду правої ніжки пучка Гіса частіше виявляли серед плавчих кваліфікації КМС–1 розряд порівняно зі спортсменками кваліфікації II–III розряд ($p = 0,038$), серед груп рівня МС–МСМК та КМС–1 розряд порівняння були не достовірні.

Спортсменок із синдромом CLC не було у групі рівня МС–МСМК, а їхня кількість у групі кваліфікації КМС–1 розряд і II–III розряд за відсотками була зіставна ($p = 0,744$). Найбільша кількість спортсменок із СРРШ була у групі II–III розряду порівняно з плавчихами кваліфікації КМС–1 розряд і МС–МСМК, але різниця була статистично незначущою.

Таблиця 1. Розподіл змін на ЕКГ серед 129 плавчих залежно від спортивної кваліфікації

Показники	МС–МСМК, n = 27 (%)	КМС–1 розряд, n = 74 (%)	II–III розряд, n = 28, (%)	P
	I	II	III	
СРРШ	14 (51,8)	35 (47,3)	15 (53,6)	$P_{I-II} = 0,688$ $P_{I-III} = 0,893$ $P_{II-III} = 0,570$
НБПНПГ	2 (7,4)	15 (20,3)	1 (3,6)	$P_{I-II} = 0,125$ $P_{I-III} = 0,535$ $P_{II-III} = 0,039$
Зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу	5 (18,5)	12 (16,2)	1 (3,6)	$P_{I-II} = 0,784$ $P_{I-III} = 0,076$ $P_{II-III} = 0,0885$
Правопередсердний ритм	4 (14,8)	6 8,1	1 (3,6)	$P_{I-II} = 0,318$ $P_{I-III} = 0,149$ $P_{II-III} = 0,422$
T-infantile	–	2 (2,7)	7 (25,0)	$P_{II-III} = 0,0004$
Синдром CLC	–	4 (5,4)	2 (7,1)	$P_{II-III} = 0,744$
МВР	1 (3,7)	–	–	–

T-infantile – феномен, який часто виявляють у дітей і підлітків до 14 років як негативні, двофазні й двогорбі зубці Т у правих грудних відведеннях. Для нього характерні збіг (або невелике випередження вершин негативних зубців Т у правих грудних відведеннях і позитивних зубців Т у лівих грудних відведеннях; зменшення глибини негативної фази зубців Т від V1 до V4; збіг центрального западання зубця Т (при двогорбії) у правих грудних відведеннях із вершиною зубця TV5 і TV6; відсутність дугоподібного підвищення сегмента ST у грудних відведеннях ЕКГ [3]. Важливо відзначити, що описані зміни ЕКГ у юних спортсменів є варіантом норми, не мають нічого спільного з ЕКГ-проявами кардіоміопатії внаслідок хронічного фізичного перенапруження [16]. Спортсменок із таким феноменом було більше у групі II–III розряду порівняно з плавчихами кваліфікації КМС–1 розряд ($p = 0,0004$), у групі МС–МСМК таких спортсменок не було.

Зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу частіше виявляли у групі плавчих рівня МС–МСМК і КМС–1 розряд порівняно з групою кваліфікації II–III розряд, але відмінності мали невірогідний характер – відповідно $p = 0,076$ і $p = 0,088$.

Висновки

1. Для отримання вірогідної інформації про вплив специфічних тренувальних і змагальних фізичних і психологічних навантажень на біоелектричну активність міокарда представниць плавання вважаємо за доцільне аналізувати ЕКГ-показники з урахуванням періоду тренувального процесу, змагальної дистанції, віку та спортивної кваліфікації.

2. У представниць плавання рівня МС–МСМК порівняно з плавчихами кваліфікації КМС–1 розряд і II–III розряд частіше виявляли синусову брадикардію; менше було осіб із вертикальною позицією осі серця, а порівняно зі спортсменками кваліфікації II–III розряд менше спортсменок із ЧСС, що становила 80 уд/хв і більше та нормальним вольтажом.

3. У плавчих кваліфікації КМС–1 розряд порівняно зі спортсменками II–III розряду рідше виявляли вертикальну позицію серця, ЧСС 80 уд/хв і більше, підвищений

вольтаж ЕКГ і T-infantile, але частіше – нормальний вольтаж ЕКГ і НБПНПГ.

4. Після фізичного навантаження у вигляді субмаксимального тесту PWC₁₇₀ у спортсменок із правопередсердним ритмом і міграцією водія ритму відбувалось відновлення синусового ритму, у спортсменок зі зміною кінцевої частини шлуночкового комплексу відбувалась нормалізація ЕКГ. У спортсменок із синдромом CLC за даними ехокардіографії не встановили дилатацію та гіпертрофію серця, а наявність НБПНПГ і СРРШ слід розглядати як особливості їхньої ЕКГ.

Перспективи подальших досліджень. Продовжити дослідження, що стосуються вивчення особливостей електрокардіографічних показників у представників інших видів спорту з урахуванням статі, спортивної кваліфікації, віку.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Михалюк Є. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Номер ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3607-7619>

Гунина Л. М., д-р біол. наук, професор, зав. каф. біології людини і тварин, Сумський державний педагогічний університет імені А. С. Макаренка, Україна.

Чернозуб А. А., д-р біол. наук, професор, декан факультету фізичного виховання і спорту, Чорноморський національний університет імені Петра Могили, м. Миколаїв, Україна.

Сведения об авторах:

Михалюк Е. Л., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гунина Л. М., д-р биол. наук, профессор, зав. каф. биологии человека и животных, Сумский государственный педагогический университет имени А. С. Макаренко, Украина. Чернозуб А. А., д-р биол. наук, профессор, декан факультета физического воспитания и спорта, Черноморский национальный университет имени Петра Могили, г. Николаев, Украина.

Information about authors:

Mykhaliuk Ye. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hunina L. M., PhD, DSc (Biology), Professor, Head of the Department of Human biology and animals, Sumy State Pedagogical University named after A. S. Makarenko, Ukraine. Chernozub A. A., PhD, DSc (Biology), Professor, Dean of the Faculty of Physical training and Sport, Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 09.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 17.04.2018

Прийнято до друку / Accepted: 18.04.2018

Список литературы

[1] Бучина Е.В. Сравнительная характеристика электрокардиографических показателей спортсменов высокой квалификации в различных видах спорта / Е.В. Бучина, В.М. Умаров // Вестник спортивной науки. – 2012. – №5. – С. 19–24.

[2] Гарганеева Н.П. Электрокардиографический контроль сердечно-сосудистой системы у спортсменов в процессе подготовки к соревнованиям / Н.П. Гарганеева, И.Ф. Таминова, И.Н. Ворожцова // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22. – №12. – С. 36–40.

[3] Сандруччи, М.Г. Электрокардиография детского возраста / М.Г. Сандруччи, Г. Боно. – М.: Медицина, 1966. – 367 с.

[4] Горохов С.С. Синдром ранней реполяризации желудочков на ЭКГ – современное состояние вопроса. Сообщение 1 / С.С. Горохов // Военная медицина. – 2013. – №4(29). – С. 117–124.

[5] Котцова О.Н. Нарушения ритма сердца в спорте / О.Н. Котцова, И.Н. Крайнова // Потенциал современной науки. – 2017. – №2(28). – С. 43–45.

[6] Особенности ЭКГ у спортсменов, занимающихся лыжным спортом / О.Н. Котцова, И.Н. Крайнова, А.Н. Щербакова, О.И. Ичетовкина // Сборник тезисов 18-го конгресса РОХМ и НЭ, 10-го Всероссийского конгресса «Клиническая электрокардиология», 3-й Всероссийской конференции детских кардиологов ФМБА России (г. Нижний Новгород, 26–27 апреля 2017 г.). – М.: Изд-во 1 МГМУ им. И.М. Сеченова, 2017. – С. 48.

[7] Особенности ЭКГ у молодых спортсменов уровня высшего спортивного мастерства / Л.М. Макаров, В.Н. Коломиева, И.И. Киселева, Н.Н. Федина // Прикладная спортивная наука. – 2015. – №2. – С. 108–114.

[8] Михалюк Є.Л. Діагностика граничних та патологічних станів при крайніх фізичних навантаженнях в олімпійському та професійному спорті: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня д.мед.н. / Є.Л. Михалюк. – Дніпропетровськ, 2007. – 36 с.

[9] Михалюк Є.Л. Особливості наукових досліджень у спортивній медицині на сучасному етапі / Є.Л. Михалюк // Запорізький медичний журнал. – 2015. – №5(92). – С. 82–84.

[10] Михалюк Є.Л. Стан біоелектричної активності міокарда у легкоатлетів-спринтерів залежно від статі / Є.Л. Михалюк // Науковий часопис Національного педагогічного університету ім. М.П. Драгоманова. Серія 15: Науково-педагогічні проблеми фізичної культури / Фізична культура і спорт: зб. наук. праць. – 2017. – Вип. 3К(84). – С. 296–299.

[11] Михалюк Є.Л. Сравнительный анализ данных ЭКГ у женщин и мужчин, специализирующихся в беге на 400 метров / Е.Л. Михалюк // Прикладная спортивная наука. – 2017. – №1(5). – С. 69–76.

[12] Михалюк Е.Л. Анализ электрокардиографических показателей у бегунов, специализирующихся в беге на 100–200 и 400–800 м / Е.Л. Михалюк, С.Н. Малахова, М.В. Диденко // Медицинское обеспечение спорта высших достижений: сборник материалов I научно-практической конференции (г. Москва, 17 октября 2014 г.). – М., 2014. – С. 126–128.

[13] Михалюк Е.Л. Диагностическая чувствительность нагрузочного тестирования, эхокардиография и динамика тропонинов у спортсменов высокого класса в верификации метаболической кардиомиопатии физического перенапряжения / Е.Л. Михалюк, В.В. Сыволап // Патология. – 2007. – Т. 4. – №1. – С. 62–66.

[14] Мкртычан Л.А. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у спортсменов ациклических видов спорта / Л.А. Мкртычан, О.В. Сухарукова, Е.Г. Калмыкова // Сборник материалов XII Международной научной конференции по вопросам состояния и перспективам развития медицины в спорте высших достижений «СпортМед-2017» (г. Москва, 7–8 декабря 2017 г.). – М., 2017. – С. 104–105.

[15] Светличкина А.А. Планирование интенсивности физических нагрузок на основании исследований электрокардиографии у высококвалифицированных спортсменов и студентов Астраханского ГМУ / А.А. Светличкина, О.А. Козлятников // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. – 2016. – №3(133). – С. 214–217.

[16] Скуратова Н.А. Синдром ранней реполяризации желудочков у детей и подростков: диагностический алгоритм при допуске к физическим нагрузкам / Н.А. Скуратов // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – №4(50). – С. 96–100.

[17] Усманходжаева А.А. Нарушения сердечного ритма у спортсменов / А.А. Усманходжаева, Т.А. Таралева, А.К. Багирова // Сборник материалов XII Международной научной конференции по вопросам состояния и перспективам развития медицины в спорте высших достижений «СпортМед-2017» (г. Москва, 7–8 декабря 2017 г.). – М., 2017. – С. 144–145.

[18] Филявич А.Е. Электрокардиографический атлас спортсмена / А.Е. Филявич; отв. ред. проф. А.М. Мариц. – Кишинев: Штиинца, 1982. – 104 с.

[19] Синдром ранней реполяризации желудочков у профессиональных спортсменов / М.Ю. Чичков, А.А. Светличкина, М.А. Чичкова, Н.А. Ковалева // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №5. – С. 89–93.

[20] Sudden Cardiac Arrest Associated with Early Repolarization / M. Haissaguerre, N. Derval, F. Sacher, et al. // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – Issue 19. – P. 2016–2023.

- [21] Surawicz B. Comprehensive Electrocardiology: Theory and Practice in Health and Disease / B. Surawicz; eds. P.W. McFarlane, T.D.V. Laerie. – N. Y., 1989. – Vol. 1. – P. 512–563.
- [22] Analysis of 12-lead electrocardiogram in top competitive professional athletes in the light of recent guidelines / A. Swiatowiec, W. Krol, M. Kuch, et al. // *Kardiologia Polska*. – 2009. – Vol. 67. – Issue 10. – P. 1095–1102.
- [23] Wellens H.J. Early Repolarization Revisited / H.J. Wellens // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – Issue 19. – P. 2063–2065.

References

- [1] Buchina, E. V., & Umarov, V. M. (2012) Sravnitel'naya kharakteristika e'lektrokardiograficheskikh pokazatelej sportsmenov vysokoj kvalifikacii v razlichnykh vidakh sporta [The comparative characteristic of electrocardiographic indicators of athletes of high qualification in different types of sports]. *Vestnik sportivnoj nauki*, 5 19–24. [in Russian].
- [2] Garganeeva, N. P., Taminova, I. F., & Vorozhtsova, I. N. (2017) E'lektrokardiograficheskij kontrol' serdechno-sosudistoj sistemy u sportsmenov v processe podgotovki k sorevnovaniyam [Electrocardiographic control for cardiovascular system in sportsmen at precompetition training]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*, 22 (12), 36–40. [in Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-12-36-40.
- [3] Sandruchchi, M. G., & Bono, G. (1966) *E'lektrokardiografiya detskogo vozrasta* [Electrocardiography of childhood]. Moscow: Medicina. [in Russian].
- [4] Gorokhov, S. S. (2013) Sindrom rannej repolyarizacii zheludochkov na E'KG – sovremennoe sostoyanie voprosa. Soobshchenie 1. [Early repolarization syndrome on an electrocardiogram – a question current state. The message 1]. *Voennaya medicina*, 4(29), 117–124. [in Russian].
- [5] Kottsova, O. N., & Krainova, I. N. (2017) Narusheniya ritma serdca v sporte [Heart rhythm disturbances in sports]. *Potencial sovremennoj nauki*, 2(28), 43–45. [in Russian].
- [6] Kotcova, O. N., Krajnova, I. N., Shcherbakova, A. N., & Ichetovkina, O. I. (2017) Osobennosti E'KG u sportsmenov, zanimayushchikhsya lyzhnym sportom [Features of ECG in athletes engaged in cross-country skiing]. Proceedings of the 18th Congress of the ROKHM and NE, 10th All-Russian Congress «Clinical Electrocardiology», 3rd All-Russian Conference of Children's Cardiologists of the Russian Academy of Medical Sciences. (P. 48). Moscow. [in Russian].
- [7] Makarov, L. M., Komolyatova, V. N., Kiseleva, I. I., & Fedina, N. N. (2015) Osobennosti E'KG u molodykh sportsmenov urovnya vysshego sportivnogo masterstva [Features of electrocardiogram at young athletes at the level of higher sporting craftsmanship]. *Prikladnaya sportivnaya nauka*, 2, 108–114. [in Russian].
- [8] Mikhaliuk, Ye. L. (2007) *Diahnostyka hranychnykh ta patolohichnykh staniv pry krainnikh fizychnykh navantazhenniakh v olimpiiskomu ta profesionalnomu sporti* (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Diagnostics of limiting and pathological conditions at extreme physical activity in the Olympic and professional sports. Dr. med. sci. diss.]. Dnipropetrovsk. [in Ukrainian].
- [9] Mikhaliuk, Ye. L. (2015) Osoblyvosti naukovykh doslidzen u sportyvnii medytsyni na suchasnomu etapi [Specifics of scientific research in sports medicine at the present stage]. *Zaporozhye medical journal*, 5(92), 82–84. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2310-1210.2015.5.53821.
- [10] Mikhaliuk, E. L. (2017) Stan bioelektrychnoi aktyvnosti miokarda u lekhoativiv-sprynteriv zalezno vid staty [State bioelectrical activity of the myocardium at athletes-sprinters depending on gender]. *Naukovyi chasopys Natsionalnoho pedahohichnoho universytetu im. M.P. Drahomanova. Seriya 15: Naukovo-pedahohichni problemy fizychnoi kultury / Fizychna kultura i sport: zb. nauk. prats*, 3K (84), 296–299. [in Ukrainian].
- [11] Mikhaliuk, E. L. (2017) Sravnitel'nyy analiz dannykh E'KG u zhenshchin i muzhchin, specializiruyushchikhsya v bege na 400 metrov [Comparative analysis of ECG data for women and men who specialize in running at 400 meters]. *Prikladnaya sportivnaya nauka*, 1(5), 69–76. [in Russian].
- [12] Mikhaliuk, E. L., Malakhova, S. N., & Didenko, M. V. (2014) Analiz e'lektrokardiograficheskikh pokazatelej u begunov, specializiruyushchikhsya v bege na 100–200 i 400–800 m [An analysis of electrocardiographic indices for runners specializing in running on 100-200 and 400-800 m]. *Medicinskoe obespechenie sporta vysshikh dostizhenij* Proceedings of the 1st Scientific and Practical Conference. (P. 126–128). Moscow. [in Russian].
- [13] Mikhaliuk, E. L., & Syvolap, V. V. (2007) Diagnosticheskaya chuvstvitel'nost' nagruzochnogo testirovaniya, e'khokardiografiya i dinamika troponinov u sportsmenov vysokogo klassa v verifikacii metabolicheskoy kardiomiopatii fizicheskogo perenapryazheniya [Diagnostic sensitivity of stress testing, echocardiography and troponin dynamics among high-level athletes in the verification of metabolic cardiomyopathy of physical overvoltage]. *Patologiya*, 4(1), 62–66. [in Russian].
- [14] Mkrtchyan, L. A., Sukharukova, A. V., & Kalmykova, E. G. (2017) Ocenka sostoyaniya serdechno-sosudistoj sistemy u sportsmenov aciklicheskikh vidov sporta [Evaluation of the cardiovascular system in athletes of acyclic sports]. *SportMed – 2017* Proceedings of the XII International Scientific Conference on the state of health and prospects of development of medicine in sport of higher achievements. (P. 104–105). Moscow. [in Russian].
- [15] Svetlichkina, A. A., & Kozljatnikov, O. A. (2016) Planirovanie intensivnosti fizicheskikh nagruzok na osnovanii issledovaniy e'lektrokardiografii u vysokokvalificirovannykh sportsmenov i studentov Astrakhanskogo GMU [Planning the intensity of physical activity based on the research of the ECG among the professional athletes and students of Astrakhan State Medical University]. *Uchenye zapiski universiteta im. P.F. Lesgafta*, 3(133), 214–217. [in Russian]. doi: 10.5930/issn.1994-4683.2016.03.133.p214-217.
- [16] Skuratova, N. A. (2016) Sindrom rannej repolyarizacii zheludochkov u detej i podrostkov: diagnosticheskij algoritm pri dopuske k fizicheskim nagruzkam [Early repolarization syndrome in children and adolescents: diagnostic algorithm to allow children to do physical exercise]. *Problemy zdorov'ya i e'kologii*, 4(50), 96–100. [in Russian].
- [17] Usmanhodzhaeva, A. A., Taraleva, T. A., & Bagirova, A. K. (2017) Narusheniya serdechnogo ritma u sportsmenov [Violations of cardiac rhythm at athletes]. *SportMed–2017*. Proceedings of the XII International Scientific Conference on the state of the state and prospects of the development of medicine in the sport of higher achievements. (P. 144–145). Moscow [in Russian].
- [18] Filyavich, A. E. (1982) *E'lektrokardiograficheskij atlas sportsmena* [Electrocardiographic atlas of an athlete]. Kishinev: Shtiinca. [in Russian].
- [19] Chichkov, M. Y., Svetlichkina, A. A., Chichkova, M. A., & Kovaleva, N. A. (2016) Sindrom rannej repolyarizacii zheludochkov u professional'nykh sportsmenov [The syndrome of early ventricular repolarization professional athletes]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 5, 89–93. [in Russian].
- [20] Haissaguerre, M., Derval, N., Sacher, F., Jesel, L., Deisenhofer, I., de Roy, L., et al. (2008) Sudden Cardiac Arrest Associated with Early Repolarization. *N. Engl. J. Med.*, 358(19), 2016–23. doi: 10.1056/NEJMoa071968.
- [21] Surawicz, B. (1989) Comprehensive Electrocardiology: Theory and Practice in Health and Disease. (Vol. 1). (P. 512–563). New York.
- [22] Swiatowiec, A., Krol, W., Kuch, M., Braksator, W., Krysztofiak, H., Dluzniewski, M., & Mamcarz, A. (2009) Analysis of the 12-lead electrocardiogram in top-competitive professional athletes in the light of recent guidelines. *Kardiologia Polska*, 67(10), 1095–1102.
- [23] Wellens, H. J. (2008) Early Repolarization Revisited. *N Engl J. Med.*, 358(19), 2063–5. doi: 10.1056/NEJMe0801060.

Single nucleotide polymorphisms of TLR-2, TLR-3, TLR-4 and susceptibility to inflammatory diseases of the respiratory tract

N. O. Pryimenko, T. M. Kotelevska, H. M. Dubynska, I. P. Kaidashev, K. V. Pikul

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

Key words:

genotype, respiratory tract diseases, Arg753Gln polymorphism of TLR-2 gene, Leu412Phe of TLR-3 gene, Asp299Gly of TLR-4 gene.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (5), 640–645

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.5.141527

E-mail:
pno.i@ukr.net

The aim of the research is to establish an association between Arg753Gln polymorphism of TLR-2 gene, Leu412Phe of TLR-3 gene, Asp299Gly of TLR-4 gene and susceptibility to inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract and the complicated forms of ARI development.

Materials and methods. 98 healthy subjects distributed according to the genotype of TLR-2, TLR-3, TLR-4 were enrolled in the study of association between Arg753Gln polymorphism of TLR-2, Leu412Phe of TLR-3 and Asp299Gly of TLR-4 genes and inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract. The polymorphic site of TLR-2 Arg753Gln, TLR-3 Leu412Phe and TLR-4 Asp299Gly genotyping was performed by polymerase chain reaction using oligonucleotide primers. The relative risk of the disease and complications development was estimated using the odds ratio with 95 % confidence interval. The statistical significance of differences in qualitative characteristics was evaluated using Fischer's exact test.

Results. It has been revealed that individuals with polymorphic TLR-2, TLR-3 and TLR-4 genes have an increased susceptibility to ARI with frequent episodes during the year that are complicated by lower respiratory tract inflammation as well as chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract. It has been shown that the risk of bronchitis and pneumonia development in ARIs is higher in subjects with polymorphic genotypes of TLR-2, TLR-3 and TLR-4 as compared to the carriers of normal alleles distribution: 2.9 times with Leu/Phe genotype of TLR-3, 20.0 times with Phe/Phe of TLR-3 and 12.8 times with combinations of polymorphic genotypes of TLR-2, TLR-3, TLR-4.

Conclusions. The results of the study indicate that the presence of single-nucleotide polymorphisms TLR-2 Arg753Gln, TLR-3 Leu412Phe and TLR-4 Asp299Gly is the marker of high susceptibility to respiratory diseases. Individuals with polymorphic status of TLR-2, TLR-3 and TLR-4 genotypes have an increased susceptibility to inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract with ARI frequency of 4 or more episodes during the year.

Ключові слова:

генотип, запальні захворювання верхніх і нижніх дихальних шляхів, поліморфізм Arg753Gln гена TLR-2, Leu412Phe гена TLR-3, Asp299Gly гена TLR-4.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 640–645

Однонуклеотидні поліморфізми TLR-2, TLR-3, TLR-4 та сприйнятливість до запальних захворювань дихальних шляхів

Н. О. Прийменко, Т. М. Котелевська, Г. М. Дубинська, І. П. Кайдашев, К. В. Пікуль

Мета роботи – простежити зв'язок поліморфізму Arg753Gln гена TLR-2, Leu412Phe гена TLR-3, Asp299Gly гена TLR-4 зі схильністю до запальних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів і розвитком ускладнених форм ГРІ.

Матеріали та методи. Зв'язок поліморфізму генів Arg753Gln TLR-2, Leu412Phe TLR-3, та Asp299Gly TLR-4 із запальними захворюваннями верхніх і нижніх дихальних шляхів вивчили у 98 практично здорових осіб, яких поділили залежно від генотипу TLR-2, TLR-3, TLR-4. Генотипування поліморфної ділянки Arg753Gln гена TLR-2, Asp299Gly гена TLR-4, Leu412Phe гена TLR-3 здійснили методом полімеразної ланцюгової реакції з використанням олігонуклеотидних праймерів. Відносний ризик розвитку захворювання та ускладнень оцінювали за допомогою показника відношення шансів із довірчим інтервалом 95 %. Статистичну значущість відмінностей для якісних ознак оцінювали з використанням точного тесту Фішера.

Результати. Встановили, що особи з поліморфно зміненими генотипами TLR-2, TLR-3, TLR-4 мають підвищену схильність до ГРІ з частими епізодами протягом року, які ускладнюються запальними процесами нижніх дихальних шляхів, а також до хронічних запальних захворювань верхніх дихальних шляхів. Доведено, що ризик розвитку бронхіту та пневмонії при ГРІ вищий в осіб із поліморфно зміненими генотипами TLR-2, TLR-3, TLR-4 порівняно з носіями нормального розподілу алелів: з генотипом Leu/Phe TLR-3 – у 2,9, Phe/Phe TLR-3 – у 20,0, комбінаціями поліморфно змінених генотипів TLR-2, TLR-3, TLR-4 – у 12,8 разів.

Висновки. Результати дослідження свідчать, що маркером високої сприйнятливості до респіраторних захворювань є наявність однонуклеотидних поліморфізмів Arg753Gln гена TLR-2, Leu412Phe гена TLR-3, Asp299Gly гена TLR-4. Особи з поліморфно зміненими генотипами TLR-2, TLR-3, TLR-4 мають підвищену схильність до запальних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів, ГРІ з частотою епізодів 4 і більше протягом року.

Ключевые слова:

генотип, воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, полиморфизм Arg753Gln гена TLR-2, Leu412Phe гена TLR-3, Asp299Gly гена TLR-4.

Однонуклеотидные полиморфизмы TLR-2, TLR-3, TLR-4 и восприимчивость к воспалительным заболеваниям дыхательных путей

Н. О. Прийменко, Т. М. Котелевская, Г. М. Дубинская, И. П. Кайдашев, Е. В. Пиккуль

Цель работы – проследить связь полиморфизма Arg753Gln гена TLR-2, Leu412Phe гена TLR-3, Asp299Gly гена TLR-4 со склонностью к воспалительным заболеваниям верхних и нижних дыхательных путей и развитием осложненных форм ОРВИ.

Материалы и методы. Связь полиморфизма генов Arg753Gln TLR-2, Leu412Phe TLR-3, и Asp299Gly TLR-4 с воспалительными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей изучили у 98 практически здоровых лиц, которые были распределены в зависимости от генотипа TLR-2, TLR-3, TLR-4. Генотипирование полиморфного участка Arg753Gln гена TLR-2, Asp299Gly гена TLR-4, Leu412Phe гена TLR-3 проводили методом полимеразной цепной реакции с использованием

олигонуклеотидных праймеров. Относительный риск развития заболевания и осложнений оценивали с помощью показателя отношения шансов с доверительным интервалом 95 %. Статистическую значимость различий для качественных признаков оценивали с использованием точного теста Фишера.

Результаты. Установлено, что лица с полиморфно измененными генотипами TLR-2, TLR-3, TLR-4 имеют повышенную склонность к ОРИ с частыми эпизодами в течение года, которые осложняются воспалительными процессами нижних дыхательных путей, а также к хроническим воспалительным заболеваниям верхних дыхательных путей. Доказано, что риск развития бронхита и пневмонии при ОРИ выше у лиц с полиморфно измененными генотипами TLR-2, TLR-3, TLR-4 по сравнению с носителями нормального распределения аллелей: с генотипом Leu/Phe TLR-3 – в 2,9, Phe/Phe TLR-3 – в 20,0, комбинациями полиморфно измененных генотипов TLR-2, TLR-3, TLR-4 – в 12,8 раза.

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют, что маркером высокой восприимчивости к респираторным заболеваниям является наличие однонуклеотидных полиморфизмов Arg753Gln гена TLR-2, Leu412Phe гена TLR-3, Asp299Gly гена TLR-4. Лица с полиморфно измененными генотипами TLR-2, TLR-3, TLR-4 имеют повышенную склонность к воспалительным заболеваниям верхних и нижних дыхательных путей, ОРИ с частотой эпизодов 4 и более в течение года.

Introduction

Acute respiratory infections (ARIs) are the most common infectious diseases affecting all age groups. 10–14 million people in Ukraine suffer from ARIs every year, which accounts for 25–30 % of overall morbidity and about 75–90 % of infectious diseases incidence in the country. According to the WHO experts report, ARIs rank first among the causes of temporary disability and third among the main causes of death, yielding only to coronary heart disease and cerebrovascular pathology. It is also noted that this group of diseases is constantly replenished by new representatives and a negative tendency of ARIs pathomorphism to the protracted course and the complicated forms development [1] are observed.

Therefore, understanding the mechanisms of the respiratory tract nonspecific protection from infectious agents becomes of particular relevance. The variety and abundance of infectious pathogens, contacted by the respiratory tract mucous membrane involve the existence of complex multifactorial induction of the respiratory tract local protection. According to modern concepts, Toll-like receptors (TLRs) are the central link of the multi-level system for recognition of pathogen-associated molecular structures, whose activation when the respiratory tract is infected leads to the expression of genes involved in the inflammatory process regulation, the innate mechanisms of protection against infectious agents and acquired immunity.

Respiratory tract epitheliocytes express all known TLRs, most intensively TLR-2, TLR-3, and TLR-4 [2]. The ability of these TLRs to recognize a wide range of ligands (gram-positive and gram-negative bacteria, viral structural proteins) indicates their key role in the pathogenesis of respiratory diseases of both viral and bacterial etiology.

In recent years, more and more information has been collected about TLR dysfunction. One of such dysfunctions causes may be the substitution in genomic DNA (single nucleotide polymorphism), which leads to changes in the TLR structure, thus disrupting the pathogens recognition and congenital immunity system function and as a result – predisposition to a variety of diseases, as well as the severity of their course [3].

At present, it has been found that Asp299Gly polymorphism of TLR-4 gene is closely linked to the development of sexually transmitted bacterial infections [4], respiratory syncytial infection in infants and newborns [5], sepsis induced by gram-negative bacteria [6]. Arg753Gln polymorphism of TLR-2 gene is associated with increased

susceptibility to tuberculosis [7], staphylococcal infections [8]. The variant of Leu412Rhe polymorphism of TLR-3 gene is associated with the development of subacute sclerosing panencephalitis with the cortex affection [9], myocarditis and dilated cardiomyopathy in case of enterovirus infection [10], the severe and complicated course of influenza and influenza-associated pneumonia [11].

Thus, the data of scientific literature indicate that susceptibility to infectious agents is genetically determined, and the association study between Arg753Gln polymorphism of TLR-2, Leu412Phe of TLR-3 and Asp299Gly of TLR-4 genes and susceptibility to inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract and complicated forms of ARI development is an urgent and challenging task, which became the subject of our study.

The aim

The aim of the research is to establish an association between Arg753Gln polymorphism of TLR-2, Leu412Phe of TLR-3 and Asp299Gly of TLR-4 genes and susceptibility to inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract and the complicated forms of ARI development.

Materials and methods

The study of association between Arg753Gln of TLR-2, Leu412Phe of TLR-3 and Asp299Gly of TLR-4 genes polymorphism and inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract included 98 subjects (women – 55 (56.1 %), men – 43 (43.9 %) aged from 18 to 59 (average age – 32.47 ± 1.25) who did not have generally recognized risk factors for influenza and other acute respiratory infections (pregnancy, obesity, diabetes mellitus, immunosuppressive disorders, chronic diseases of the lungs, heart, kidneys, liver, etc.). By polymorphic variants of TLR genes they were distributed as follows: Leu/Phe of TLR – 34, Phe/Phe of TLR-3 – 11, Arg/Gln of TLR-2 – 5, Asp/Gly of TLR-4 – 4, combinations of polymorphic genotypes in the studied TLRs – 8. The results were compared with the data of gender- and age-matched 36 individuals with normal distribution of TLR-2, TLR-3 and TLR-4 genes.

Genotyping of the polymorphic sites of TLR-2 Arg-753Gln, TLR-3 Leu412Phe and TLR-4 Asp299Gly was carried out at the Research Institute of Genetic and Immunological Foundations of Pathology and Pharmacogenetics of "Ukrainian Medical Stomatological Academy" by polymerase chain reaction using oligonucleotide primers.

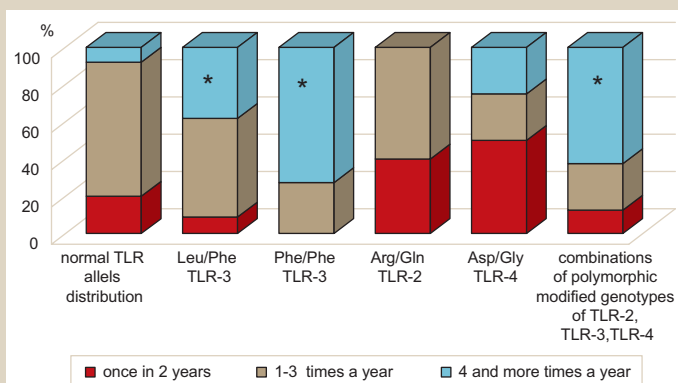


Fig. 1. Frequency of acute respiratory infections episodes during a year in people with polymorphic variants of genotypes and normal distribution of TLR-2, TLR-3 and TLR-4 alleles.

*: $P < 0.05$ in comparison to those with normal distribution of TLR-2, TLR-3, TLR-4 alleles (the significance level was obtained by Fischer's exact test).

The amplification was performed using the Tertsik amplifier ("DNK-Tekhnologiya", Russia).

The material for the research comprised the outpatient medical records and case histories. The frequency of acute respiratory infections and inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract during the year, the severity of their course and the complications development were particularly detailed.

The statistical analysis of data was carried out using the method of variation statistics using the computer software Microsoft Office Excel 2010 and Statistica 7.0. The relative risk of the disease and complications development was estimated using the odds ratio OR. The indicator $OR = 1$ was considered as the lack of association; $OR > 1$ – as a positive association ("predisposition"), $OR < 1$ – as a negative association of allele or genotype with the disease. For the analysis of qualitative parameters correlations the Pearson's contingency ratio was determined. The statistical significance of differences in qualitative characteristics was evaluated using Fischer's exact test. The differences were considered significant for all types of analysis with the error probability, generally accepted in medical and biological studies – $P < 0.05$.

Results and discussion

According to the study results, individuals with polymorphic genotypes in TLR-2, TLR-3 and TLR-4 showed a high susceptibility to ARIs with frequent episodes during the year which were complicated by inflammatory processes of the lower respiratory tract (LRT), as well as chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract.

Thus, it was found that sustained ARI were more often in people with TLR-3 Leu/Phe (91.2 %), TLR-3 Phe/Phe (100.0 %) genotypes and combinations of TLR-2, TLR-3 and TLR-4 (100.0 %) genes polymorphic variants as compared with carriers of normal TLR genotypes (69.4 %, $P < 0.03$, $P < 0.04$, $P < 0.05$, respectively).

In these categories of people the percentage of those suffered from ARI 4 or more times a year was also significantly higher: 4.6 times with TLR-3 Leu/Phe (38.2 %, $P < 0.003$), 8.7 times with TLR-3 Phe/Phe (72.7 %, $P < 0.00006$) genotypes, 7.8 times with combinations of polymorphic variants of TLR-2, TLR-3 and TLR-4 genes (62.5 %, $P < 0.002$) (in the normal alleles of TLR genes distribution – 8.0 %) (Fig. 1).

It should be noted that one third (30.6 %) of the subjects with normal distribution of TLR gene alleles suffered from ARI infrequently – once every 2 years or less, which was practically not observed in individuals with polymorphic variants of TLR-2, TLR-3 and TLR-4 genes (in TLR-3 Leu/Phe – 8.8 %, $P < 0.03$, TLR-3 Phe/Phe – 0.0 %, $P < 0.04$).

In patients with TLR-2, TLR-3 and TLR-4 polymorphic variants of genotypes complications of respiratory tract infections were found in 42 out of 62 cases (67.7 %) (with normal distribution of TLR alleles in 12 out of 34 (35.3 %, $P < 0.001$), in particular: at genotype TLR-3 Leu/Phe - in 21 (61.8 %, $P < 0.05$), TLR-3 Phe/Phe - in 10 (90.9 %, $P < 0.001$), TLR-4 Asp/Gly - in 4 (100.0 %, $P < 0.02$) and combinations of mutations in TLR-2, TLR-3 and TLR-4 genes - in 7 (87.5 %, $P < 0.01$). Bronchitis and pneumonia were prevalent among the complications of the LRT lesions.

Thus, the development of bronchitis against the background of ARI was observed in 64.5 % ($P < 0.03$) of subjects with TLR-3 Leu/Phe genotype, in 81.8 % ($P < 0.01$) with TLR-3 Phe/Phe, in 75.0 % ($P < 0.05$) with TLR-4 Asp/Gly, in 87.5 % ($P < 0.01$) with variant genotypes of TLR-2, TLR-3 and TLR-4 combined (with normal distribution of TLR alleles in 32.0 %); pneumonia – in 23.5 % ($P < 0.04$) of people with TLR-3 Leu/Phe genotype, in 45.5 % ($P < 0.01$) with TLR-3 Phe/Phe and in 50.0 % ($P < 0.02$) with variant genotypes of TLR-2, TLR-3 and TLR-4 combined (with normal distribution of TLR alleles in 8.0 %). The obtained results were confirmed by the calculated odds ratio according to which individuals with polymorphic variants of TLR-2, TLR-3 and TLR-4 genotypes had an increased risk of the LRT inflammatory processes development in ARI: 2.9 times with TLR-3 Leu/Phe genotype ($OR = 2.9$; 95 % CI: 1.1–7.94), 20.0 times with TLR-3 Phe/Phe ($OR = 20$, 95 % CI: 2.29–175.05), 12.8 times with variant genotypes of TLR-2, TLR-3 and TLR-4 combined ($OR = 12.8$; 95 % CI: 1.41–117.01) as compared to carriers of normal distribution of TLR genes alleles.

In addition, it turned out that people with TLR-2, TLR-3 and TLR-4 genes polymorphism were more likely to suffer from inflammatory diseases of the LRT that were not associated with respiratory viral infection. Thus, according to anamnesis and outpatient medical records, bronchitis affected 32.4 % of subjects with TLR-3 Leu/Phe genotype; 45.5 % with TLR-3 Phe/Phe; 62.5 % with combinations of TLR-2, TLR-3 and TLR-4 polymorphism (with normal distribution of TLR genes alleles in 11.1 %, $P < 0.04$, $P < 0.02$, $P < 0.03$, respectively); pneumonia – 27.3 % with TLR-3 Phe/Phe, 37.5 % with combinations of TLR-2, TLR-3 and TLR-4 polymorphism (with normal distribution of TLR genes alleles in 2.8 %, $P < 0.03$).

Chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract were also more likely to occur in people with TLR-2, TLR-3 and TLR-4 genes polymorphism and were mainly represented by tonsillitis and sinusitis and partially by pharyngitis (Fig. 2).

As can be seen from Fig. 2, tonsillitis was 2.3 times (44.1 %, $P < 0.03$) more likely to be diagnosed in carriers of TLR-3 Leu/Phe genotype in comparison to those with

normal distribution of TLR gene alleles (19.4 %), 2.8 times (54.4 %, $P < 0.04$) in TLR-3 Phe/Phe, 4.1 times (80.0 %, $P < 0.01$) in TLR-2 Arg/Gln, 3.9 times (75.0 %, $P < 0.04$) in TLR-4 Asp/Gly and 3.2 times (62.5 %, $P < 0.02$) in combinations of TLR-2, TLR-3 and TLR-4 polymorphism. Sinusitis was more likely to be observed in individuals with combinations of TLR-2, TLR-3 and TLR-4 polymorphism (37.5 %) (with normal distribution of TLR gene alleles 5.6 %, $P < 0.03$).

Consequently, the analysis showed that individuals with polymorphic variants of TLR-2, TLR-3 and TLR-4 genotypes have an increased susceptibility to inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract with ARI frequency of 4 episodes or more during the year, which are consistently complicated by inflammatory processes of LRT. The obtained data were confirmed by the results of correlation analysis, due to which we detected the significant direct correlations between the polymorphic genotypes Leu/Phe and Phe/Phe of TLR-3 and their combinations with Arg/Gln of TLR-2 and Asp/Gly of TLR-4 and ARI ($\varphi = 0.371$, $P < 0.05$, $\varphi = 0.305$, $P < 0.05$, $\varphi = 0.332$, $P < 0.05$ respectively) with frequent (more than 4 times a year) episodes throughout the year ($\varphi = 0.390$, $P < 0.05$, $\varphi = 0.536$, $P < 0.01$, $\varphi = 0.508$, $P < 0.05$ respectively), complicated course of LRT inflammatory processes ($\varphi = 0.384$, $P < 0.05$, $\varphi = 0.478$, $P < 0.01$, $\varphi = 0.421$, $P < 0.01$ respectively), tonsillitis ($\varphi = 0.570$, $P < 0.05$, $\varphi = 0.654$, $P < 0.05$, $\varphi = 0.654$, $P < 0.05$ respectively), bronchitis ($\varphi = 0.383$, $P < 0.05$, $\varphi = 0.525$, $P < 0.05$, $\varphi = 0.531$, $P < 0.05$, respectively), pneumonia ($\varphi = 0.356$, $P < 0.05$, $\varphi = 0.547$, $P < 0.05$, $\varphi = 0.499$, $P < 0.05$, respectively).

Thus, our findings showed that polymorphisms Arg-753Gln of TLR-2, Leu412Phe of TLR-3 and Asp299Gly of TLR-4 genes are associated with increased susceptibility to inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract and ARI with 4 or more episodes during the year. The obtained data agree with the results of other studies that indicate the key role of TLR-2, TLR-3 and TLR-4 in the pathogenesis of ARI and their complications, since these receptors recognize viral structural proteins, gram-positive and gram-negative bacterial ligands (TLR-2 and TLR-4), dsRNA - RNA replication and transcription product and DNA-genomic viruses (TLR-3) [12,13]. Furthermore, nowadays it is determined that one of the main causes influencing changes in the immune response of TLR in infectious pathology is the polymorphism of single nucleotides, which makes an important contribution to the individual peculiarities of protective reactions development, as well as susceptibility to a variety of diseases by forming alleles-specific gene [14,15]. It has been shown that these genetic defects lead to inadequate functions of TLR accompanied by disruption of nuclear transduction (NF- κ B) and disordinated synthesis of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, including those that are essential to the development of IL-1 β inflammation [16]. The study of Russian scientists has established the association of the mutant 299Gly allele with high susceptibility of children to respiratory viral infections. Increases in IL-10 and IL-1RA (IL-1 β receptor antagonist) and lower production of immunoglobulins (IgA, sIgA, IgM, IgG) were detected in carriers of mutant genotypes TLR-4 (Asp299Gly, Gly299Gly), as compared to those with

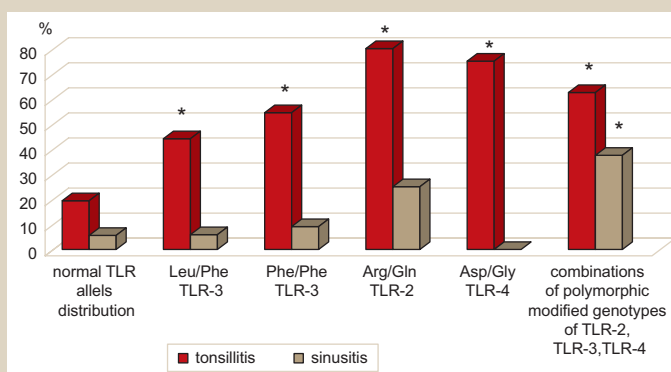


Fig. 2. Frequency of chronic upper respiratory tract pathology in people with polymorphic genotypes and normal distribution of TLR-2, TLR-3 and TLR-4 alleles.

*: $P < 0.05$ as compared to those with normal distribution of TLR-2, TLR-3 and TLR-4 alleles (the significance level was obtained by Fischer's exact test).

normal allele distribution. IL-10 and IL-1RA cytokines are known to induce an immunosuppressive effect by inhibiting the Th1-cell response and, as a consequence, disrupting the adaptive immune response and synthesis of immunoglobulins. The obtained results indicate the genetically determined restriction of antibodies response in carriers of the Asp299Gly polymorphism of TLR-4 gene as one of the possible causes of anti-infective protection deficiency in children who frequently catch a cold [17].

A number of scientific studies link the Arg753Gln polymorphism of TLR-2 with viral infections. An association has been established between the Arg/Arg homozygous genotypes carriage and CMV-infection development in patients after liver transplantation. Another study indicates a linkage between the mutant Arg/Arg genotype and development of graft failure after liver transplantation in patients with chronic hepatitis C, which caused the death of all TLR-2 mutation carriers [18,19]. The participation of TLR-2 in the immunopathogenesis of HCV infection has been proven in studies conducted in vitro using cells that contain the Arg753Gln mutation of TLR-2 gene, which showed the inability to recognize the nuclear and NS3 proteins of HCV. As a result, the antiviral immune response has been disrupted [20].

Another study found that blood cells collected from carriers of the TLR-2 gene Arg753Gln polymorphism had significantly lower TNF- α and IFN- γ production in response to B. burgdorferi lysate as compared to samples with no mutation [21].

The study of Leu412Phe polymorphism functional significance was performed in several in-vitro studies using cells that contain mutations in TLR-3 gene and WT (wild-type) by analyzing the interferon-induced response. The experiments showed that Leu412Phe cells reduced NF- κ B and IFN- α signaling by 30 % as compared to WT cells in response to polyinosinic-polycytidylic acid [poly(I:C)] stimulation [10]. The obtained data allowed scientists to assume that the polymorphism Leu412Phe of TLR-3 gene has a definite influence on the course of the infectious process.

Today, the association of SNP Leu412Phe of TLR-3 with the development of subacute sclerosing panencephalitis in measles, myocarditis and dilated cardiomyopathy has been proven in enterovirus infection [10]. Thus, in the exa-

mined patients with enterovirus infection and diagnosed with polymorphism Leu412Phe of TLR-3, the researchers recorded significantly lower levels of INF- α and higher viral load as compared to those who had no mutations in TLR-3 gene. Uncontrolled viral replication led to altered expression of proinflammatory cytokines and chemokines, and their damaging effects on the heart. The findings of Chinese scientists revealed the association between the carriage of Leu412Phe missense mutation in the TLR-3 gene and the severe course of atypical pneumonia with coronavirus-induced ARDS development [22]. In the study, conducted by A. Nahum et al. [23] using mononuclear cells and fibroblasts derived from TLR-3 Leu412Phe mutation carriers, significantly lower levels of IFN- γ , IFN- λ , IFN- β and TNF- α in response to stimulation by *Candida Albicans* ligands, CMV and synthetic analog of dsRNA poly (I:C) were found compared with cells that had a normal genotype. The identified immune response alterations in the TLR-3 gene polymorphism allowed the scientists to explain the susceptibility to the chronic course of candidiasis and recurrent viral infections.

Consequently, active research of genetic variability of TLR in the last decade shows that polymorphism of single nucleotides makes an important contribution to the individual peculiarities of the protective reactions development, as well as susceptibility to a variety of diseases by specific gene alleles variations.

Conclusions

1. It has been established that the presence of single-nucleotide polymorphisms Arg753Gln of TLR-2, Leu412Phe of TLR-3 and Asp299Gly of TLR-4 genes is the marker of high susceptibility to respiratory diseases.

2. Individuals with polymorphic status of TLR-2 (Arg/Gln), TLR-3 (Leu/Phe and Phe/Phe) and TLR-4 (Asp/Gly) display high susceptibility to inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract with ARI frequency of 4 or more episodes during the year.

3. The risk of bronchitis and pneumonia development in patients with ARIs was higher in subjects with polymorphic status of TLR-2, TLR-3 and TLR-4 genotypes as compared with carriers of normal distribution of alleles: 2.9 times ($P < 0.05$) with TLR-3 Leu/Phe genotype, 20.0 times ($P < 0.001$) with TLR-3 Phe/Phe, 12.8 times ($P < 0.01$) with combinations of TLR-2, TLR-3 and TLR-4 polymorphic genotypes.

Prospects for further research. The results of the conducted analysis indicated the presence of increased susceptibility to ARI complicated by inflammatory processes of the LRT in persons with TLR-2, TLR-3 and TLR-4 polymorphic genotypes. In our previous study we found the association between TLR-2 Arg753Gln, TLR-3 Leu412Phe and TLR-4 Asp299Gly genes polymorphisms and severe influenza and influenza-associated pneumonia with the development of acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure [11]. The obtained data allows us to classify individuals with Arg753Gln of TLR-2, Leu412Phe of TLR-3 and Asp299Gly of TLR-4 genes polymorphism as a high risk group for influenza-associated complications development, which requires their specific prophylaxis necessity. Since it is known that genetic variability of TLR

by influencing the recognition of PAMP is able to change the immune response to both infection and vaccination, and data on the efficacy of specific influenza prevention in individuals with polymorphic genotypes is rather limited, this needs to study the issue further.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

Pryimenko N. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava.

Kotelevska T. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava.

Dubynska H. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava.

Kaidashev I. P., MD, PhD, DSc, Professor, Vice-Rector for Research and Development, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava.

Pikul K. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Endocrinology and Childhood Infections, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava.

Відомості про авторів:

Прийменко Н. О., канд. мед. наук, асистент каф. інфекційних хвороб з епідеміологією, ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

Котелевська Т. М., канд. мед. наук, доцент каф. інфекційних хвороб з епідеміологією, ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

Дубинська Г. М., д-р мед. наук, зав. каф. інфекційних хвороб з епідеміологією, ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

Кайдашев І. П., д-р мед. наук, професор, проректор з наукової роботи, ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

Пікуль К. В., канд. мед. наук, доцент каф. ендокринології з дитячими інфекціями, ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

Сведения об авторах:

Прийменко Н. О., канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней с эпидемиологией, ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава.

Котелевская Т. М., канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней с эпидемиологией, ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава.

Дубинская Г. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. инфекционных болезней с эпидемиологией, ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава.

Кайдашев И. П., д-р мед. наук, профессор, проректор по научной работе, ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава.

Пікуль Е. В., канд. мед. наук, доцент каф. ендокринології с дитячими інфекціями, ВГУЗ України «Українська медична стоматологічна академія», г. Полтава.

Надійшла до редакції / Received: 06.12.2017

Після доопрацювання / Revised: 09.02.2018

Прийнято до друку / Accepted: 14.02.2018

References

- [1] Khobzei, M. K., Holubovska, O. A., Lishchysyna, O. M., Andreichyn, M. A., Batsyura, H. V., Hradil, H. H., et al. (2015). Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy «Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi medychnoi dopomohy doroslym ta ditiam "Hostri respiratorni infektsii"» vid 16.06.2014 roku №499 [Order of the Ministry of Public Health of Ukraine «Unified clinical protocol of primary care for adults and children "Acute respiratory infections"» of June 16, 2014, №499]. *Klinichna imunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*, 5–6(84–85), 33–40 [in Ukrainian].
- [2] Abatur, A. Ye., Volosovec, A. P., Yulish, Ye. I. (2012). Rol' TOLL-podobnykh receptorov v rekognicii patogen-associovanykh molekulyarnykh struktur infektsionnykh patogennykh agentov i razviti vospaleniya. Chast' 1. Semejstvo TLR [The role of Toll-like receptors in the recognition of pathogen-associated molecular structures of infectious pathogenic agents and the development of inflammation. Part 1. Family TLR]. *Zdorov'ye rebenka*, 5(40), 116–121 [in Russian].
- [3] Trejo-de la, O. A., Hernández-Sancén, P., & Maldonado-Bernal, C. (2014). Relevance of single-nucleotide polymorphisms in human TLR genes to infectious and inflammatory diseases and cancer. *Genes and Immunity*, 15(4), 199–209. doi: 10.1038/gene.2014.10.
- [4] Izmailova, O. V., Shlykova, O. A., Bobrova, N. O., & Kaidashev, I. P. (2009). Rol' polimorfizmu Toll-podobnogo retseptora 4 Asp299Gly u rozvytku infektsii, shcho peredaiutsia statevym shliakhom [The role of Toll-like Asp299Gly receptor polymorphism in the development of sexually transmitted infections]. *Problemy ekolohii ta medytsyny*, 13(5–6), 3–6 [in Ukrainian].
- [5] Paulus, S. C., Hirschfeld, A. F., Victor, R. E., Brunstein, J., Thomas, E., & Turvey, S. E. (2007). Common human Toll-like receptor 4 polymorphisms: role in susceptibility to respiratory syncytial virus infection and functional immunological relevance. *Clin. Immunol.*, 123(3), 252–7. doi: 10.1016/j.clim.2007.03.003.
- [6] Holmes, C. L., Russell, J. A., & Walley, K. R. (2003). Genetic Polymorphisms in Sepsis and Septic Shock: Role in Prognosis and Potential for Therapy Free To View. *J. CHEST*, 124(3), 1103–1115.
- [7] Ogun, A. C., Yoldas, B., Ozdemir, T., Ugus, A., Olcen, S., Keser, I., et al. (2004). The Arg753Gln polymorphism of the human toll-like receptor 2 gene in tuberculosis disease. *Eur Respir J*, 23(2), 219–223. doi: 10.1183/09031936.03.00061703.
- [8] Lorenz, E., Mira, J., Cornish, K., Arbour, N. C., & Schwartz, D. A. (2000). A novel polymorphism in the toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection. *Infect Immun*, 68(11), 6398–6401. doi: 10.1128/IAI.68.11.6398-6401.2000.
- [9] Ishizaki, Y., Takemoto, M., Kira, R., Kusuha, K., Torisu, H., Sakai, Y., et al. (2008). Association of Toll-like receptor 3 gene polymorphism with subacute sclerosing panencephalitis. *Journal of NeuroVirology*, 14(6), 486–491. doi: 10.1080/13550280802298120.
- [10] Gorbea, C., Makar, K. A., Pauschinger, M., Pratt, G., Bersola, J. L., Varela, J., et al. (2010). Role for Toll-like Receptor 3 Variants in Host Susceptibility to Enteroviral Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Biological Chemistry*, 285(30), 23208–23. doi: 10.1074/jbc.M109.047464.
- [11] Dubinskaya, G., Pryimenko, N., Kaidashev, I., Pokhylko, V., & Chub, K. (2014). Rol' polimorfizma genov TLR-2, TLR-3, TLR-4 pri grippe [The role of tlr-2, tlr-3, tlr-4 genes polymorphism of gripe]. *Gergian medical news*, 7–8(232–233), 51–55 [in Russian].
- [12] Drutskaya, M. S., Nedospasov, S. A., & Belousov, P. V. (2011). Vrozhdennoe raspoznavanie virusov [Innate mechanisms of viral recognition]. *Molekulyarnaya biologiya*, 45(1), 7–19. [in Russian].
- [13] Kumar, H., Kawai, T., & Akira, S. (2009). Toll-like receptors and innate immunity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 388(4), 621–5. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.08.062.
- [14] Bairakova, A. L., Voropaeva, E. A., Afanasiev, S. S., Aleshkin, V. A., Nesvizhsky, Yu. V., Karaulov, A. V., et al. (2008). Rol' i biologicheskoe znachenie toll-podobnykh receptorov v antiinfektsionnoy rezistentnosti organizma [The role and biological significance of the Toll-like receptors in the anti-infective resistance of the organism]. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*, 1, 45–54. [in Russian].
- [15] Koval'chuk, L. V., Khoreva, M. V., Varivoda, A. S., Nikolaeva, I. N., Gracheva, L. A., Galukhina, Ye. R. et al. (2008). Oposredovannye cherez Toll-podobnye receptory vyrabotka citokinov i e'kspressiya poverkhnostnykh markerov leikocitami cheloveka. [Mediated via Toll-like receptors production of cytokines and the expression of surface markers by human leukocytes]. *Immunologiya*, 4, 223–227. [in Russian].
- [16] Kono, H., Karmarkar, D., Iwakura, Y., & Rock, K. L. (2010). Identification of the Cellular Sensor That Stimulates the Inflammatory Response to Sterile Cell Death. *J. Immunol.*, 184(8), 4470–4478. doi: 10.4049/jimmunol.0902485.
- [17] Malezhik, L. P., & Karpov, N. I. (2011). Vliyanie polimorfizma receptorov Toll-4 (Asp299Gly) i Toll-6 (Ser249Pro) na produkciu citokinov u detej, chasto boleyushchikh ostrymi respiratornymi virusnymi infektsiyami [Effect of Toll-4 (Asp299Gly) and Toll-6 (Ser249Pro) receptor polymorphism on the production of cytokines in children who frequently suffer from acute respiratory viral infections]. *Vrach-aspirant*, 6(49), 125–131. [in Russian].
- [18] Brown, R. A., Gralewski, J. H., Eid, A. J., Knoll, B. M., Finberg, R. W., & Razonable, R. R. (2010). R753Q Single Nucleotide Polymorphism Impairs Toll-like Receptor 2 Recognition of Hepatitis C Virus Core and Nonstructural 3 Proteins. *Transplantation*, 89(7), 811–815. doi: 10.1097/TP.0b013e3181cbac18.
- [19] Eid, A. J., Brown, R. A., Paya, C. V., & Razonable, R. R. (2007). Association between toll-like receptor polymorphisms and the outcome of liver transplantation for chronic hepatitis C virus. *Transplantation*, 84(4), 511–6. doi: 10.1097/01.tp.0000276960.35313.bf.
- [20] Dolganiuc, A., Oak, S., Kodys, K., Golenbock, D. T., Finberg, R. W., Kurt-Jones, E., & Szabo, G. (2004). Hepatitis C core and nonstructural 3 proteins trigger toll-like receptor 2-mediated pathways and inflammatory activation. *Gastroenterology*, 127(5), 1513. doi: 10.1053/j.gastro.2004.08.067.
- [21] Schröder, N. W., Diterich, I., Zinke, A., Eckert, J., Draing, C., von Baehr, V., et al. (2005). Heterozygous Arg753Gln polymorphism of human TLR-2 impairs immune activation by Borrelia burgdorferi and protects from late stage Lyme disease. *J. Immunol.*, 175(4), 2534–2540. doi: 10.4049/jimmunol.175.4.2534.
- [22] Tsai, Wan-Yu, & Ho, Mei. (2005). Polymorphisms of Toll-like Receptor 3 (TLR3), TNF Receptor-associated Factor 6 (TRAF6), and Heme Oxygenase-1 (HO-1) are Associated with Clinical Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome. Retrieved from <http://www.handle.ncl.edu.tw/11296/ndtld/87497652997228105336>.
- [23] Nahum, A., Dadi, H., Bates, A., & Roifman, C. M. (2012). The biological significance of TLR3 variant, L412F, in conferring susceptibility to cutaneous candidiasis, CMV and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, 11(5), 341–347. doi: 10.1016/j.autrev.2011.10.007.

Structural and functional changes of cardiovascular system in children with asthma

O. V. Herasymova, T. L. Protsiuk, L. O. Protsiuk, L. D. Kotsur

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Key words:

asthma,
cardiovascular
system, children.

Zaporozhye

medical journal
2018; 20 (5), 646–650

DOI:

10.14739/2310-1210.
2018.5.141510

E-mail:

rossata@ukr.net

Objective. To study the cardiovascular system status in schoolchildren depending on the level of bronchial asthma control.

Materials and methods. The study enrolled 189 children with persistent BA aged 6–17 years and 30 gender- and age-matched apparently healthy individuals who made up a control group. In addition to clinical examinations assessment electrocardiogram (ECG) monitoring results and markers of myocardial damage (total creatine phosphokinase and lactic dehydrogenase, isoenzymes CPK-MB and LDH₁) as well as electrolytes (K⁺ in serum and erythrocytes) were studied to assess the cardiovascular system status in children with various levels of BA control.

Results. Rhythm disturbances in the form of sinus tachycardia was detected in 30.6 % of children with UC BA, and it was significantly more frequent compared to the children with C BA – 8.05 % ($P < 0.01$) and the control group – 6.06 % ($P < 0.001$). Bradycardia occurred significantly more often in those with uncontrolled BA (19.3 %) compared to the control group (3.03 %) and the patients with C BA (8.5 %), $P < 0.05$. Supraventricular extrasystoles were detected significantly more often in the children with UC BA (29.0 %) compared to those with C BA (8.5 %, $P < 0.01$). In the children with UC BA serum K⁺ was significantly lower compared to the control group, the children with C BA and PC BA ($P < 0.001$). In the children with well controlled BA serum K⁺ level was also significantly decreased compared to the control group and those with C BA ($P < 0.01$). The analysis of the blood serum K⁺ level to that in erythrocytes ratio showed that 32.2 % of children with UC BA and 13.3 % of those with PC BA ($P < 0.05$) had hypokalemia. Hypokaliemia was found in 18.5 % of the children with UC BA and 10.0 % of those with PC BA ($P < 0.05$). Total serum LDH level was found to be significantly increased in the children with UC BA compared to the control group, children with C BA ($P < 0.001$) and PC BA ($P < 0.01$). Thus, in the children with UC BA total CPK was significantly higher compared to the control group, the children with C BA ($P < 0.001$) and PC BA ($P < 0.01$).

Conclusions. Patients with uncontrolled bronchial asthma commonly have functional cardiovascular disorders, decreased K⁺ level in blood serum and erythrocytes as well as increase in total CPK, isoenzyme CPK-MB, total lactate dehydrogenase and lactate dehydrogenase isoenzyme 1.

Ключові слова:

бронхіальна астма,
серцево-судинна
система, діти.

Запорізький медичний

журнал. – 2018. –
Т. 20, № 5(110). –
С. 646–650

Структурно-функціональні зміни серцево-судинної системи в дітей, які хворі на бронхіальну астму

О. В. Герасимова, Т. Л. Процюк, Л. О. Процюк, Л. Д. Коцур

Мета роботи – вивчити стан серцево-судинної системи в дітей шкільного віку залежно від рівня контролю бронхіальної астми (БА).

Матеріали та методи. У дослідження включили 189 дітей віком 6–17 років, які хворі на БА, і 30 умовно здорових осіб, котрі ввійшли в контрольну групу, зіставну за віком і статтю учасників. Крім загальноклінічного обстеження здійснили оцінювання електрокардіограм (ЕКГ) і рівня маркерів ушкодження міокарда (загальної креатинфосфокінази та лактатдегідрогенази (ЛДГ), ізоферментів КФК-MB і ЛДГ₁) та електролітів крові (K⁺ у сироватці крові, еритроцитах).

Результати. Синусову тахікардію виявляли вірогідно частіше в дітей із НК БА порівняно з дітьми з К БА (30,6 % проти 8,05 %, $p < 0,01$) і групою контролю (30,6 % проти 6,06 % ($p < 0,001$)) відповідно. Вірогідно частіше серед дітей із НК БА спостерігали брадіаритмію порівняно з групою контролю (19,3 % проти 3,03 %, $p < 0,05$) і дітьми з К БА (19,3 % проти 8,5 %, $p < 0,05$). Надшлуночкові екстрасистолі вірогідно частіше виявляли в дітей із НК БА порівняно з дітьми з К БА (29,0 % проти 8,5 %, $p < 0,01$). Рівень K⁺ у сироватці крові в дітей із НК БА виявився вірогідно нижчим порівняно з дітьми контрольної групи, дітьми з К БА і ЧК БА ($p < 0,001$). Показники рівня K⁺ у сироватці крові були вірогідно нижчими в дітей із НК БА порівняно з дітьми з К БА та з контрольної групи ($p < 0,01$). Аналіз рівня K⁺ у співвідношенні в сироватці крові та еритроцитах показав, що у 32,2 % дітей із НК БА та 13,3 % дітей із ЧК БА ($p < 0,05$) наявна гіпокаліємія. Гіпокаліємію виявили у 18,5 % дітей із НК БА та 10,0 % дітей із ЧК БА ($p < 0,05$). Встановили вірогідне збільшення рівня загальної ЛДГ у сироватці крові в дітей із НК БА, на відміну від дітей контрольної групи, К БА ($p < 0,001$) і ЧК БА ($p < 0,01$). У дітей із НК БА рівень загальної КФК виявився вірогідно вищим порівняно з дітьми контрольної групи, дітьми з К БА ($p < 0,001$) і ЧК БА ($p < 0,01$).

Висновки. Хворим із НК БА властиві порушення функціонального стану серцево-судинної системи, зменшення рівня калію в сироватці крові, еритроцитах і підвищення рівня загальної КФК, ізоферменту КФК-MB, загальної ЛДГ та ізоферменту ЛДГ₁.

Ключевые слова:

бронхиальная
астма, сердечно-
сосудистая
система, дети.

Структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у детей с бронхиальной астмой

Е. В. Герасимова, Т. Л. Процюк, Л. А. Процюк, Л. Д. Коцур

Цель работы – изучить состояние сердечно-сосудистой системы у детей школьного возраста в зависимости от уровня контроля бронхиальной астмы.

Материалы и методы. Обследованы 189 детей в возрасте 6–17 лет, больных БА, и 30 условно здоровых лиц, которые вошли в контрольную группу, сопоставимую по полу и возрасту участников. Помимо общеклинического обследования проведена оценка ЭКГ, уровня маркеров повреждения миокарда (общей креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, изоферментов КФК–МВ и ЛДГ₁), электролитов крови (K⁺ в сыворотке крови, эритроцитах).

Результаты. Синусовая тахикардия, обнаруженная у 30,6 % детей с НК БА, отмечена достоверно чаще в сравнении с детьми с К БА – 8,05 % ($p < 0,01$) и группой контроля – 6,06 % ($p < 0,001$). Брадиаритмия достоверно чаще установлена у детей с НК БА (19,3 %) в сравнении с детьми с К БА (8,5 %) и группой контроля – 3,03 % ($p < 0,05$). Наджелудочковые экстрасистолы достоверно чаще обнаруживали у детей с НК БА (29,0 %) в сравнении с детьми с К БА (8,5 %, $p < 0,01$). У детей с НК БА уровень K⁺ в сыворотке крови был достоверно ниже по сравнению с детьми контрольной группы, детьми с К БА и ЧК БА ($p < 0,001$). У детей с ХК БА уровень K⁺ в сыворотке крови также был достоверно снижен по сравнению с детьми контрольной группы и К БА ($p < 0,01$). Анализ уровня K⁺ в сыворотке крови и эритроцитах в соотношении показал, что у 32,2 % детей с НК БА и 13,3 % детей с ЧК БА ($p < 0,05$) наблюдали гипокалиемию. Гипокалигемия обнаружена у 18,5 % детей с НК БА и 10,0 % детей с ЧК БА ($p < 0,05$). Установлено достоверное увеличение уровня общей ЛДГ в сыворотке крови у детей с НК БА в отличие от детей контрольной группы, с К БА ($p < 0,001$) и ЧК БА ($p < 0,01$). У детей с НК БА уровень общей КФК достоверно выше по сравнению с детьми контрольной группы, детьми с К БА ($p < 0,001$) и ЧК БА ($p < 0,01$).

Выводы. Больным с НК БА присущи нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы, снижение уровня калия в сыворотке крови и эритроцитах, повышение уровня общей КФК, изофермента КФК–МВ, общей лактатдегидрогеназы и изофермента ЛДГ₁.

Bronchial asthma (BA) in childhood is an important medical and social problem [1,2]. Study of clinical manifestations and pathogenesis of bronchial asthma (BA) complicated by comorbid diseases, foci of chronic infection as well as the differential and diagnostic criteria of its variants development taking into account clinical, allergologic, genetic and immunologic aspects are the urgent problems in modern medicine. [3]. Due to changes in hemodynamics and the risk of possible complications such as arrhythmias and conduction disorders, pulmonary hypertension, cardiovascular system in bronchial asthma assessment is essential. Severe asthma, emphysema, chronic hypoxia and hypoxemia that arise in bronchial asthma, pronounced neurovegetative imbalance, persistent increase in pulmonary artery pressure, accompanied by significant metabolic disturbances in the myocardium, lead to the degenerative changes and cor pulmonale development. Cardiovascular system (CVS) status in BA is influenced by chronic inflammation, hypoxia, metabolic hemostasis disturbances and drugs cardiotoxicity. CVS changes in children with BA are directly influenced by the disease duration and severity. Unfortunately, as the character of CVS-associated complaints is nonspecific, cardiac pathology in this category of children is not detected early. Late diagnostics of the cardiovascular system complications in children with asthma, inadequate assessment of prognosis and cardiotropic therapy absence underlie the high morbidity and mortality in adulthood.

Objective

To study the cardiovascular system status in schoolchildren depending on the level of bronchial asthma control.

Materials and methods

189 children with persistent BA aged 6–17 years, who underwent in-patient treatment at the Pulmonology Department of Vinnytsia Regional Clinical Hospital, and 30 apparently healthy children of the control group were comprehensively examined. Diagnosis was confirmed on the basis of the "Protocol for Diagnosis and Treatment of Bronchial Asthma in Children" criteria, approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine of October 8, 2013. The children were divided into groups according to BA con-

trol level, determined by asthma control test (ACT-test). The main group consisted of 124 patients (65.6 %) with uncontrolled course of the disease (UC BA) and the comparison group consisted of 30 patients (15.9 %) with partially controlled BA (PC BA) and 35 patients (18.5 %) with controlled BA (C BA). The complaints associated with cardiovascular system, changes in electrocardiogram (ECG), markers of myocardial damage (total creatine phosphokinase (CPK) and lactic dehydrogenase (LDH), isoenzymes CPK-MB and LDH₁) as well as blood electrolytes (K⁺ in serum and erythrocytes) were studied to assess the cardiovascular system status in children with various levels of BA control.

The unified flame photometry method with fluid analyzer FFA-1 (Ukraine) was used to determine the erythrocyte potassium level. Total CPK level was estimated by UV-test with CPK measurement kit and control serums SERODOS (Human Diagnostics, Germany). CPK-MB level was determined by M-subunit immunoinhibition and UV-kinetic method with the kit for CPK-MB measurement and control serums with human CPK-MB (Human Diagnostics, Germany). Total LDH₁ level was calculated by modified colorimetric method using an assay kit for colorimetric evaluation of total LDH and control serums SERODOS (Human Diagnostics, Germany). Humalyzer 2000 analyzer (Human Diagnostics, Germany) was used to determine CPK, CPK-MB and LDH levels. Serum LDH₁ level was estimated by UV-method with the kit for isoenzyme LDH₁ activity determination ("Filic-it-Diagnostics", Ukraine), with photoelectric photometer CPK-3-01 (Zagorsk Factory of Optical Mechanics, Russia).

Statistical data processing was done with Statistical package for Windows v. 8.0 using parametric and non-parametric methods. Digital information of all clinical investigations was processed by variance statistical method calculating the mean value (M) and its error (m). The significance of difference between two means was calculated by Student's t-test (t), between two relative values – by Fisher angular transformation method (f). For all specific data the median (Me), lower and upper quartiles [LQ 25–UQ 75] were identified. Two unrelated groups were compared by Mann-Whitney U-test. Two related samples were compared by Wilcoxon T-test. All P values <0.05 were considered to be statistically significant.

Results and discussion

The detailed analysis of complaints associated with cardiovascular system in children with various levels of BA control demonstrated that clinical symptom such as palpitation was observed in 61.2 % of children with uncontrolled BA, and it occurred significantly more often compared with the control group children – 6.06 % ($P < 0.001$), with controlled BA – 11.4 % ($P < 0.001$) and partially C BA – 33.3% ($P < 0.01$); its onset was significantly different in children with PC BA compared with the control group ($P < 0.05$). The intermittent palpitations occurred significantly more often in the children with UC BA (38.7 %) compared with the C BA patients – 8.5 % ($P < 0.001$), PC BA – 20.0 % ($P < 0.05$) and the control group – 3.03 % ($P < 0.001$). It should be noted that such symptoms as pain in the cardiac region, loss of consciousness occurred more often in the children with UC BA. But there was no significant difference in those symptoms in comparison groups ($P > 0.05$), while dizziness was observed significantly more often in the children with UC BA compared to the control group ($P < 0.001$).

The headache was noted significantly more often in the children with UC BA – 64.4 % compared to the children with PC BA – 33.3 % ($P < 0.01$), C BA – 14.2 % ($P < 0.001$) and the control group – 6.06 % ($P < 0.001$). Besides, symptom such as weakness was found in 66.6 % of children with UC BA, and it occurred significantly more frequent in that category of patients compared to those in the control group 6.06 % ($P < 0.001$), with C BA – 14.2 % ($P < 0.001$) and PC BA – 36.6 % ($P < 0.001$); at the same time the headache was significantly more severe in the children with PC BA compared to those in the control group ($P < 0.05$). It should be emphasized that clinical symptoms of cardiovascular disorders in the examined patients were insufficiently informative and specific and did not reflect all specific features and the extent of morphologic and functional changes in CVS, requiring more comprehensive, profound instrumental and laboratory investigations.

ECG indices in examined patients differed depending on the level of BA control. Sinus rhythm in 92.7 % of children with UC BA did not significantly differ from the children of comparison groups ($P > 0.05$). Only in 7.2 % of children with UC BA and 6.6 % with PC BA wandering atrial pacemaker was detected. Rhythm disturbances in the form of sinus tachycardia were detected in 30.6 % of children with UC BA and it was significantly more frequent compared to the children with C BA – 8.05 % ($P < 0.01$) and the control group – 6.06 % ($P < 0.001$). Bradycardia occurred significantly more often in those with UC BA (19.3 %) compared to the control group (3.03 %) and the patients with C BA (8.5 %), $P < 0.05$, as a result of cardiac rhythm neurovegetative regulation disturbances. Supraventricular extrasystoles were detected significantly more often in the children with UC BA (29.0 %) compared to those with C BA (8.5 %, $P < 0.01$). Their occurrence could be explained by the increased level of endogenous catecholamines resulting in electric myocardial instability, and the beta-adrenergic receptors stimulation led to local increase in adrenaline concentration in the sinus node. Isolated monotypic ventricular premature beats were registered in 12.0% of the children with UC BA, 10.0 % – with PC BA, 8.5 % – with C BA, and there was no significant difference in their number between the groups ($P > 0.05$). Incomplete right bundle branch block was regi-

stered in 25.8 % of the children with UC BA and 23.3 % of patients with PC BA. This ECG abnormality was observed with similar frequency (18.1 %, $P > 0.05$) in healthy children and in those with C BA, which had been confirmed earlier by other investigators. Early repolarization syndrome was not specific for the examined patients, but it was registered in 8.06 % of the children with UC BA ($P > 0.05$) compared with the control group.

Whereas according to Z. G. Davletgildeyeva et al., [4] ECG examination of children with asthma showed sinus tachycardia (41.8 %), bradycardia (32.7 %), arrhythmia (21.8 %), atrial extrasystoles (5.4 %), single ventricular extrasystoles (1.8 %), wandering atrial pacemaker (3.6 %).

The following changes in ECG findings were found: partial premature excitation syndrome occurred in 7.2 % of the children with UC BA, 6.6 % – with PC BA, 5.7 % – with C BA and in 3.03 % of the control group children. Short PQ interval syndrome with normal QRS complexes or attacks of paroxysmal tachycardia were detected in 13.0 % of the children with UC BA, 10.0 % – with PC BA, 5.7 % – with C BA and in 3.03 % of the control group children. No significant difference between the comparison groups of children with premature excitation syndrome and short PQ interval syndrome was found ($P > 0.05$). QT interval elongation was registered in the children with UC BA and PC BA as well, it being the predictor of fatal rhythm disturbances which in its turn could lead to sudden death. QT interval elongation occurred predominantly in the children with UC BA – 27.4 %, compared to those with PC BA – (6.6 %, $P < 0.05$). QT interval elongation was not observed in the children with C BA and in the control group.

The following heart rhythm disorders was detected in 47.0 % of children with BA by Collins S et al. [5]: supra-ventricular extrasystoles – in 30 % of cases, wandering atrial pacemaker – in 18.3 %, first-degree AV-block – in 5.8 % of the children with BA. QT interval elongation was registered in 25.9 % of children with BA. It was noted that heart rhythm disorders and QT interval elongation were mostly manifested with an increase in severity and duration of the underlying disease.

Decreased repolarization processes were detected in 33.3 % of children with UC BA, 16.6 % – with PC BA, 2.8 % – with C BA, while no such changes were found in the control group. Impaired repolarization processes were significantly more frequent in the children with UC BA than in those with PC BA and C BA ($P < 0.05$). Metabolic disturbances and ECG signs of subendocardial ischemia indicated the development of metabolic and hypoxic cardiomyopathy in BA patients, requiring appropriate therapeutic activities in the underlying disease treatment as well as cardiovascular system maintenance. Morphometric analysis of cardiac indices in the children with BA showed that sizes of the left heart were within normal range, and no significant differences were found between the groups without regard to level of BA control. Because of technical difficulty for the right heart morphofunctional parameters calculation due to complicated geometry and anatomic features of the right ventricle as well as the presence of pulmonary emphysema, we used the method of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) to assess the right ventricular systolic function. The TAPSE score was 2.12 ± 0.01 cm in the children with UC BA, being significantly higher compared

Table 1. Myocardial damage markers level – total creatine phosphokinase and isoenzymes CPK–MB depending on the level of bronchial asthma control

Laboratory data	Control group (n = 33)	Children with C BA (n = 35)	Children with PC BA (n = 30)	Children with UC BA (n = 124)
Total CPK, U/l Me[LQ;UQ]	152 [140.2–173.0]	155.1 [140.0–175.0]	225.0 [180.0–289.3]*#	295.1 [290.1–302.2]§^†
CPK–MB, U/l Me[LQ;UQ]	19.6 [16.2–22.3]	20.0 [18.4–24.4]	37.5 [25.0–52.2]*#	61.2 [46.0–69.5]§^†

*: significance of difference of PC BA indices compared with the control group, $P < 0.01$; §: significance of difference of UC BA indices compared with the control group, $P < 0.001$; #: significance of difference of PC BA indices compared with C BA, $P < 0.01$; ^: significance of difference of UC BA indices compared with C BA, $P < 0.001$; †: significance of difference of UC BA indices compared with PC BA, $P < 0.01$.

with the control group (2.40 ± 0.01 , $P < 0.001$), the patients with C BA (2.38 ± 0.01 , $P < 0.01$) and PC BA (2.36 ± 0.08 , $P < 0.01$), indicating the tendency to right ventricular systolic dysfunction in the UC BA group. More detailed study of TAPSE score in the children with UC BA found that it was 2.0 cm in 8.13 % of the patients and corresponded to 50 % of right ventricular ejection fraction according to the scaled table, suggesting the right ventricular systolic function decrease.

Fedortsiv O. Ye., Voloshyn S. B. [6] have registered electrocardiogram abnormalities among the patients with bronchial asthma exacerbation with high frequency (96.1 %), changes mainly related to hypoxia (80.4 %), conduction disorders (39.2 %), the signs of right heart overload (33.3 %). So, there is a dependence between the degree of respiratory function disturbance and electrocardiographic changes frequency during exacerbation and associated with the asthma severity increasing.

Because the indices of cardiac systolic function, specifically cardiac output and cardiac index are influenced by heart rate level, we analyzed it in the children with BA depending on the level of BA control and found the heart rate level in the children with UC BA was 105.7 ± 1.3 b/min, with PC BA – 93.8 ± 2.7 b/min and it was significantly higher compared to the control group – 85.2 ± 1.8 b/min and C BA – 86.4 ± 1.8 b/min ($P < 0.001$). Significant difference between those indices was observed in the children with UC BA and PC BA as well ($P < 0.01$). Thus, the lower the level of BA control is, the higher the heart rate. As to the systolic function of the heart (stroke volume, systolic output index, ejection fraction, fractional shortening), it was typical within the expected range for age, and there were no significant differences in those parameters between the comparison groups, while cardiac output, due to heart rate increasing, was significantly higher in the children with UC BA – 7.2 ± 0.7 l/min compared with the control group – 3.1 ± 0.1 l/min, C BA – 3.5 ± 0.1 l/min and PC BA – 5.3 ± 0.2 l/min ($P < 0.001$).

In the children with UC BA cardiac index was 3.6 ± 0.06 l/min/m² and it was significantly higher compared to those with C BA – 3.2 ± 0.04 l/min/m² and the control group – 3.0 ± 0.08 l/min/m² ($P < 0.001$), while no significant difference in that index among the children with UC BA and PC BA was found ($P > 0.05$). In the children with PC BA cardiac index was significantly higher compared with the control group ($P < 0.05$), and it was similar to that in C BA children ($P > 0.05$).

In BA the impact of pathogenetic factors is known to cause metabolic derangements in the myocardium. V. A. Kondratiev, A. V. Reznik [7] have found in the majority of such cases (in girls – 73.9 %, in boys – 53.8 %) decrease in contractile myocardium function due to metabolic disorders in the form of ventricular complex repolarization changes on

electrocardiogram. The earliest manifestations of substantial metabolic and morphologic changes in the myocardium are increase in myocardial damage markers – creatine phosphokinase (CPK) and CPK–MB isoenzyme and lactic dehydrogenase 1 (LDH₁) as well as decrease in serum and cellular K⁺ levels. The results of myocardial damage markers study in different levels of BA control are presented in Table 1.

Thus, in the children with UC BA total CPK level was 295.1 [290.1–302.2] U/l, and it was significantly higher compared with the control group – 152 [140.2–173.0] U/l, the children with C BA – 155.1 [140.0–175.0] U/l ($P < 0.001$) and PC BA – 225.0 [180.0–289.3] U/l ($P < 0.01$). In the children with PC BA total serum CPK level was significantly higher compared with the control group and the children with C BA ($P < 0.01$). There was no significant difference in that index between the children with C BA and the control group. Having analyzed CPK–MB level, a similar tendency was found: its significant increase in the children with UC BA – 61.2 [46.0–69.5] U/l, compared with the control group – 19.6 [16.2–22.3] U/l, with C BA – 20.0 [18.4–24.4] U/l ($P < 0.001$) and PC BA – 37.5 [25.0–52.2] U/l ($P < 0.01$). CPK–MB level in the children with PC BA was also significantly increased compared with the control group and with C BA ($P < 0.01$). No significant difference in that index between the children with C BA and the control group was found.

Total serum LDH level was found to be significantly increased in the children with UC BA – 406.2 [260.2–496.2] U/l compared with the control group – 260.1 [240.2–293.0] U/l, children with C BA – 262.3 [242.1–306.2] U/l ($P < 0.001$) and PC BA – 270.2 [246.0–316.2] U/l ($P < 0.01$). No other difference within the comparison group was found ($P > 0.05$). Isoenzyme LDH₁ level was found to be significantly increased in the children with UC BA – 42.5 [32.0–49.0] % compared with the control group – 18.0 [15.0–20.0] % ($P < 0.01$), children with C BA – 19.0 [16.0–23.0] % ($P < 0.01$) and PC BA – 23.5 [18.0–28.0] % ($P < 0.05$). No other difference within the comparison group was found ($P > 0.05$). Having calculated isoenzyme LDH₁ level as percentage of total serum LDH in the children with BA depending on the level of control, it was found to be increased twofold in the children with UC BA compared to those of the control group and C BA ($P < 0.001$), and 1.8 times compared to those with PC BA ($P < 0.05$).

There are a number of reasons in BA for significant decrease in serum potassium level, among them: hypoxia, prolonged disease course, irregular intake of short acting β_2 -agonists, unwarranted increase in glucocorticoid doses, which could possibly lead to negative effects associated with potassium metabolism. Decreased serum potassium level leads to the development of arrhythmias, decreased oxygen supply to the brain cells, decreased blood pressure, increased fatigue and low physical endurance [8]. Because of

this our aim was to study potassium level in blood serum and erythrocytes and to determine the level of myocardial damage markers in children depending on the level of BA control.

In the children with UC BA serum K⁺ level was found to be 3.3 [3.0–4.0] mmol/l and it was significantly lower compared with the control group – 4.3 [3.8–4.7] mmol/l, the children with C BA – 4.2 [3.8–4.5] mmol/l and PC BA – 3.7 [3.2–4.2] mmol/l ($P < 0.001$). In the children with well controlled BA serum K⁺ level was also significantly decreased compared with the control group and C BA ($P < 0.01$). No significant difference in this index between the children with C BA and those of the control group was revealed ($P > 0.05$). The analysis of erythrocyte K⁺ level demonstrated that it was 76.0 [60.0–82.0] mmol/l in the children with UC BA, that was significantly lower compared with the control group – 83.3 [79.0–92.0] mmol/l, the children with C BA – 82.0 [78.0–92.0] mmol/l and PC BA – 80.0 [62.0–84.0] mmol/l ($P < 0.001$). When comparing the erythrocyte K⁺ level in the children with C BA, PC BA and the control group, no significant difference was found ($P > 0.05$). The analysis of the K⁺ level in blood serum to that in erythrocytes ratio showed that 32.2 % of children with UC BA and 13.3 % of those with PC BA ($P < 0.05$) had hypokalemia. Hypokalihiestia was found in 18.5 % of the children with UC BA and 10.0 % of those with PC BA ($P < 0.05$). Simultaneous decrease in blood serum and erythrocyte K⁺ level was observed in 17.7 % of children with UC BA and 6.6 % of those with PC BA. Conversely, hypokalemia, hypokalihiestia and simultaneous decrease in blood serum and erythrocyte K⁺ level were not revealed in the children with C BA and in the control group.

Conclusions

Patients with uncontrolled BA commonly had the following functional cardiovascular disorders: sinus tachycardia, sinus bradycardia, supraventricular arrhythmia, QT interval elongation, increased cardiac output and cardiac index, decreased tricuspid annular plane systolic excursion. Decreased K⁺ level in blood serum and erythrocytes as well as 1.9 times increase in total CPK level, 3 times isoenzyme CPK-MB, 1.5 times total serum LDH and 2.3 times LDH₁ were observed.

The perspective of further scientific research in this direction is to study the best ways of pharmacological therapy and rehabilitation in patients with BA.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

Herasymova O. V., MD, PhD, Assistant, Department of Pediatric № 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Protsiuk T. L., MD, PhD, DSci, Associated Professor, Department of Pediatric №1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Protsiuk L. O., MD, PhD, Assistant, Department of Hygiene and Ecology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Kotsur L. D., MD, PhD, Associated Professor, Department of Propedeutics of Pediatric Diseases with Patient Care, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Відомості про авторів:

Герасимова О. В., канд. мед. наук, асистент каф. педіатрії № 1, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Процюк Т. Л., д-р мед. наук, доцент каф. педіатрії № 1, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Процюк Л. О., канд. мед. наук, асистент каф. загальної гігієни та екології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Коцур Л. Д., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики дитячих захворювань із доглядом за хворими дітьми, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Сведения об авторах:

Герасимова Е. В., канд. мед. наук, ассистент каф. педиатрии № 1, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Процюк Т. Л., д-р мед. наук, доцент каф. педиатрии № 1, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Процюк Л. А., канд. мед. наук, ассистент каф. общей гигиены и экологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Коцур Л. Д., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики детских заболеваний с уходом за больными детьми, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Надійшла до редакції / Received: 15.11.2017

Після доопрацювання / Revised: 28.12.2017

Прийнято до друку / Accepted: 15.01.2018

References

- [1] Bousquet, J., Bachert, C., Canonica, G. W., Casale, T. B., Cruz, A. A., Lockey, R. J., et al. (2011) Extended Global Allergy and Asthma European Network, World Allergy Organization and Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Study Group Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD) *J. Allergy Clin. Immunol.*, 124(3), 428–433. doi: 10.1016/j.jaci.2009.06.027.
- [2] Cosmi, L., Santarlasci, V., Angeli R., Maggi, L., Liotta, F., & Annunziata, F. (2014) Th17 plasticity: pathophysiology and treatment of chronic inflammatory disorders. *Current opinion in pharmacology*, 17, 12–16. doi: 10.1016/j.coph.2014.06.004.
- [3] Protsiuk, T. L., Surkova, N. M. & Gerasimova, O. V. (2016) Kliniko-laboratorni fenotypy bronkhialnoi astmy, uskladnenoi komorbidnoi patolohiiei, ta yikh diahnostychni i prohnostychni znachennia u ditei [Clinical and laboratory phenotypes of bronchial asthma complicated by comorbid pathology, their diagnostic and prognostic significance in children]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, 6(158), 75–80. [in Ukrainian].
- [4] Davletgildeyeva, Z. G., Choy, S. V., Ramazanova, S. H., & Zhunusova, A. Z. (2014) Klinicheskie osobennosti i patogeneticheskaya terapiya narushenij serdechno-sosudistoj sistemy u detej s bronkhial'noj astmoj [Linical feature and pathogenetic therapy of cardio-vascular system in children with asthma]. *Vestnik Kazanskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta*, 1, 107–109. [in Russian].
- [5] Collins, S., Widger, J., Davis, A., & Massie, J. (2012) Management of asthma in children with long QT syndrome. *Paediatr Respir Rev.*, 13(2), 100–5. doi: 10.1016/j.prpv.2011.02.003.
- [6] Fedortsiv, O. Ye., & Voloshyn, S. B. (2014). Otsinka funktsionalnoho stanu sertsevo-sudynnoi systemy u ditei iz bronkhialnoiu astmoiu [The evaluation of the cardiovascular system functional state among children with asthma]. *Perynatolohia i pediatria*, 2, 113–115. [in Ukrainian].
- [7] Kondratiev, V. A., & Reznik, A. V. (2016) Henderni vidminnosti sertsevoi dialnosti u ditei z bronkhialnoiu astmoiu [Gender peculiarities of cardiac performance in children with bronchial asthma]. *Medychni perspektivy*, 16, 21(1), 86–90. [in Ukrainian].
- [8] Shumna, T. Ye., Nedelska, S. M., & Datsenko, O. M. (2014). Vzaimozv'язok porushen bronkholehenevoi i sertsevo-sudynnoi systemy u ditei iz bronkhialnoiu astmoiu: bahatostrannni ta nevycherpnist vyvchennia problemy [Correlation between bronchovascular and cardiovascular disorders in children with bronchial asthma: multifacetedness and inexhaustibility of problem study]. *Zdorov'e rebenka*, 8(59), 8–11. [in Ukrainian].

Особенности вегетативного stanu та рівня артеріального тиску в дітей із хронічною гастродуоденальною патологією

Т. М. Міхєєва, Д. Ю. Нечитайло, В. В. Понюк, Т. П. Фоміна

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Вегетативна дисфункція, що виникла в дитячому віці, стає несприятливим тлом і передвісником багатьох захворювань. У зв'язку зі зростанням частоти вегетативної дисфункції в дітей за останні роки виникає необхідність вивчати цю проблему.

Мета роботи – дослідити стан вегетативної нервової системи та рівень артеріального тиску в дітей із хронічною гастродуоденальною патологією.

Матеріали та методи. Обстежили 80 дітей шкільного віку з Чернівецької області та м. Чернівці. Основна група – 40 осіб із хронічною гастродуоденальною патологією та підвищеним рівнем артеріального тиску, які перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні міської дитячої клінічної лікарні. Контрольна група – 40 клінічно здорових школярів. Під час анкетування дітей за допомогою опитувальника Вейна оцінили стан вегетативної нервової системи. Для визначення характеру вегетативної дисфункції з переважанням симпатичного чи парасимпатичного відділів використовували вегетативний індекс Кердо.

Результати. Оцінюючи рівень артеріального тиску за перцентильними таблицями у школярів основної групи, високий нормальний артеріальний тиск виявлено в 11 дітей (27,5 %). У контрольній групі високий нормальний артеріальний тиск не діагностували в жодної дитини. Оцінюючи стан вегетативної нервової системи за допомогою опитувальника Вейна, у 32 дітей (80 %) з основної групи спостерігали прояви вегетативної дисфункції, на відміну від дітей контрольної групи – 4 (10 %), $p < 0,05$. Оцінивши індекс Кердо в дітей з основної групи, вірогідно частіше спостерігали переважання симпатичного тону вегетативної системи 76,6 % проти 4,6 % в контрольній групі та вірогідно рідше виявляли в них еутонію – 8,4 % проти 81,0 % в контрольній групі, $p < 0,05$.

Висновки. Оцінюючи стан вегетативної нервової системи в дітей основної групи, вегетативну дисфункцію та підвищення рівня артеріального тиску виявили вірогідно частіше, ніж у контрольній групі, що може бути одним із проявів основного захворювання.

Ключові слова:

діти, артеріальний тиск, вегетативна дисфункція, хронічні гастродуоденіти.

Запорізький медичний журнал.

– 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 651–654

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.5.141662

E-mail:

tmikhieva@gmail.com

Особенности вегетативного состояния и уровня артериального давления у детей с хронической гастродуоденальной патологией

Т. Н. Михеева, Д. Ю. Нечитайло, В. В. Понюк, Т. П. Фомина

Вегетативная дисфункция, которая возникла в детском возрасте, становится неблагоприятным фоном и предвестником многих заболеваний. В связи с ростом частоты вегетативной дисфункции у детей за последние годы возникает необходимость изучать эту проблему.

Цель работы – изучить состояние вегетативной нервной системы и уровня артериального давления у детей с хронической гастродуоденальной патологией.

Материалы и методы. Обследованы 80 детей школьного возраста, жителей Черновицкой области и г. Черновцы. Основную группу составили 40 человек, которые находились на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении городской детской клинической больницы по поводу хронической гастродуоденальной патологии и повышенного уровня артериального давления. Контрольную группу составили 40 клинически здоровых школьников. Во время анкетирования детей при помощи опросника Вейна оценили состояние вегетативной нервной системы. Для определения характера вегетативной дисфункции с преобладанием симпатического или парасимпатического отделов использовали вегетативный индекс Кердо.

Результаты. При оценке уровня артериального давления по перцентильным таблицам у школьников основной группы высокое нормальное артериальное давление установлено у 11 детей (27,5 %). У детей контрольной группы высокое нормальное артериальное давление не диагностировано. При оценке состояния вегетативной нервной системы с помощью опросника Вейна у 32 детей (80 %) из основной группы отмечены проявления вегетативной дисфункции, в отличие от детей контрольной группы – 4 (10 %), $p < 0,05$. При оценке индекса Кердо у детей из основной группы достоверно чаще наблюдали преобладание симпатического тону вегетативной системы 76,6 % против 4,6 % в контрольной группе, достоверно реже обнаруживали эутонию – 8,4 % против 81,0 % в контрольной группе, $p < 0,05$.

Выводы. При оценке состояния вегетативной нервной системы у детей основной группы вегетативная дисфункция и повышение уровня артериального давления обнаружены достоверно чаще, чем в контрольной группе, что может быть одним из проявлений основного заболевания.

Ключевые слова:

дети, артериальное давление, вегетативная дисфункция, хронический гастродуоденит.

Запорожский медицинский журнал.

– 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 651–654

Features of the vegetative state and arterial pressure level in children with chronic gastroduodenal pathology

T. M. Mikhieva, D. Yu. Nechytailo, V. V. Poniuk, T. P. Fomina

The vegetative dysfunction, having been present since childhood, becomes a premorbid abnormality and harbinger of many diseases. Given the increased frequency of vegetative dysfunction recent years, there is a need to study this problem.

Key words:

children, arterial pressure, autonomic diseases, hypertrophic gastritis.

The aim was to study the autonomic nervous system state and arterial pressure level in children with chronic gastroduodenal pathology.

Materials and methods. 80 school-age children, residents of the Chernivtsi region and city Chernivtsi were examined. The main group consisted of 40 children receiving inpatient treatment for chronic gastroduodenal pathology and high blood pressure in the gastroenterological department of the City Children Clinical Hospital. The control group consisted of 40 clinically healthy schoolchildren. The autonomic nervous system state was evaluated using the Wayne questionnaire.

Results. When assessing the blood pressure level relied on the percentile tables, 11 (27.5%) schoolchildren of the main group had high normal blood pressure in. Children of the control group were not diagnosed with high normal blood pressure. The autonomic nervous system state assessment through the Wayne questionnaire revealed autonomic dysfunction in 32 children (80 %) from the main group in contrast to the control group children – 4 (10 %), $P < 0.05$. After the Kerdo index estimation in the main group children the sympathetic tone of the vegetative system prevalence was found in 76.6 % of cases against 4.6 % in the control group and eutonia was observed significantly less – in 8.4 % of children against 81.0 % in the control group.

Conclusions. The assessment of the autonomic nervous system state in children of the main group has revealed autonomic dysfunction and increased blood pressure levels which occurred significantly more frequently than in the control group that could be one of their underlying disease manifestations.

Вегетативна нервова система – відділ нервової системи, який контролює та регулює роботу всіх внутрішніх органів, що сприяє підтримці рівноваги внутрішнього середовища організму [1,6]. Відомо, що вегетативна дисфункція (ВД), що виникла в дитячому чи підлітковому віці, стає несприятливим тлом і передвісником багатьох захворювань [1,7]. Зокрема, всі хронічні захворювання супроводжуються розладами вегетативної нервової системи [6,14,15]. ВД – захворювання організму, що характеризується симптомокомплексом розладів психоемоційної, сенсомоторної та вегетативної активності, пов'язане з надсегментарними та сегментарними порушеннями вегетативної регуляції діяльності різних органів і систем [1,6,11]. Це дає можливість підійти індивідуально до призначення схем обстеження, лікування та профілактики тих чи інших захворювань у дітей [7].

Останнім часом значно зросла частота ВД, перебіг яких супроводжується функціональними розладами багатьох органів і систем дитячого організму [1,3,4,6,11]. За даними Київського міського центру вегетативної дисфункції в дітей, тільки за останні роки кількість госпіталізованих хворих із вегетативними порушеннями збільшилася втричі, а у структурі захворювань дитячого віку вони становлять до 20 % усієї патології (В. Г. Майданник, 2013) [5]. Необхідно відзначити, що вегетативні розлади у вигляді синдрому трапляються у 25–80 % хворих із різною патологією [5,8]. Майже немає патологічних станів, розвиток яких не був би пов'язаний із розладами вегетативної нервової системи, а ВД як самостійне захворювання діагностують здебільшого в дитячому віці [2,7,8].

Однією з особливостей розладів вегетативної нервової системи є те, що перші ознаки ВД можуть з'являтися вже в періоді новонародженості (мармуровість шкіри, ціаноз носогубного трикутника або кінцівок, порушення терморегуляції, відригування, блювання, кишкові кольки) [3,9,10]. Клінічні прояви цього синдрому активно проявляються і в ранньому дошкільному періоді, максимально – в пубертатному [2,12]. З віком можна простежити такі прояви ВД у дітей: 1–3 роки – закрепи або діарея, 3–6 років – епізодичні блювання, 6–12 років – болі в животі та функціональні розлади шлунково-кишкового тракту, 9–12 років – головний біль, 13–16 років – головний біль, запаморочення, кардіалгія, змінений рівень артеріального тиску [13]. У 17–20 % дітей ВД трансформуються у психосоматичні захворювання [1,5,8].

Саме тому оцінили стан вегетативної нервової системи в дітей з артеріальною гіпертензією, пневмоніями та хронічною гастродуоденальною патологією.

Мета роботи

Дослідити стан вегетативної нервової системи та рівень артеріального тиску в дітей із хронічною гастродуоденальною патологією.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 80 дітей шкільного віку з Чернівецької області та м. Чернівці. Основна група – 40 осіб із хронічною гастродуоденальною патологією та підвищеним рівнем артеріального тиску, які перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні міської дитячої клінічної лікарні. Контрольна група – 40 клінічно здорових школярів. Середній вік дітей становив $13,2 \pm 0,14$ року.

Використовували такі методи дослідження: антропометричні, клінічні, лабораторні, інструментальні, статистичні. Оцінювання стану вегетативної нервової системи здійснили за допомогою опитувальника А. М. Вейна, в якому кожен із пунктів оцінюється кількістю балів від 0 до 7 (залежно від характеру симптому та його наявності чи відсутності). Якщо загальна кількість балів не перевищувала 15, тону вегетативної системи вважали не порушеним, при загальній кількості балів понад 15 визначали вегетативну дисфункцію.

Для визначення характеру вегетативної дисфункції із переважанням симпатичного чи парасимпатичного відділів використовували вегетативний індекс (ВІ) Кердо: $ВІ = (1 - Д/ЧСС) \times 100$, де Д – рівень діастолічного АТ, ЧСС – частота серцевих скорочень за 1 хв. При повній вегетативній рівновазі у ССС ВІ = 0. Якщо коефіцієнт позитивний, то переважає вплив симпатичного відділу; значення коефіцієнта зі знаком мінус – підвищений парасимпатичний тонус. Додатково всім дітям проводили тонометрію з оцінюванням рівня артеріального тиску за перцентильними таблицями щодо статі, віку, зросту. Для обстежених школярів, середній вік яких становив $13,2 \pm 0,14$ року, критерієм встановлення діагнозу артеріальної гіпертензії вважали показник рівня артеріального тиску понад 95 перцентиль (рівень систолічного АТ становив 130–135 мм рт. ст.; рівень діастолічного АТ –

88–91 мм рт. ст.). Показники рівня АТ, які перебували між 90 і 95 перцентилем, належали до високого нормального артеріального тиску.

Статистичне опрацювання даних виконали за допомогою параметричних і непараметричних методів оцінювання (непараметричної рангової кореляції Спірмана). Математичне опрацювання виконали з використанням програм Microsoft Office Excel і Statistica 6.1.

Результати та їх обговорення

В основну групу ввійшли діти з хронічною гастродуоденальною патологією: у 8 дітей (20 %) діагностували хронічний гастрит, 12 (30 %) – хронічний поверхневий гастродуоденіт, 13 (32,5 %) – хронічний ерозивний гастродуоденіт, у 7 (17,5%) дітей – хронічний гіперпластичний гастродуоденіт. У дітей контрольної групи відсутня органічна патологія.

За даними В. Г. Майданника, однією з провідних причин захворюваності та смертності в нашій державі вже багато років залишається артеріальна гіпертензія [5]. Важливим механізмом розвитку як артеріальної гіпертензії, так і гастродуоденальної патології є порушення у вегетативній сфері, які спричиняють певні зміни в мікроциркуляції. Тому всім обстеженим дітям виконали тонометрію та оцінили рівень артеріального тиску. Отримали такі результати: у школярів основної групи високий нормальний артеріальний тиск виявлено в 11 дітей (27,5 %). У контрольній групі високий нормальний артеріальний тиск не діагностували в жодної дитини. Провівши порівняння рівня артеріального тиску в дітей основної групи за статтю, відзначили: показники, котрі перебували в межах 90–95 %, спостерігали в 4 (10 %) дівчат і 7 (17,5 %) хлопців. Дані збігаються з результатами досліджень акад. В. Г. Майданника, які вказують, що рівень високого нормального артеріального тиску виявляють вірогідно частіше у хлопців [5].

Оцінюючи стан вегетативної нервової системи за допомогою опитувальника Вейна, у 32 дітей (80 %) основної групи спостерігали прояви вегетативної дисфункції, на відміну від дітей контрольної групи – 4 (10 %), $p < 0,05$. Дані, що одержали, збігаються з результатами досліджень стану вегетативної нервової системи в дітей акад. В. Г. Майданника [5].

Проаналізувавши наявність вегетативної дисфункції серед школярів основної групи за нозологічними одиницями, отримали результати, які наведені на рис. 1.

Отже, вегетативну дисфункцію спостерігали в дітей основної групи вірогідно частіше, ніж у дітей із групи порівняння.

Для визначення переважання симпатичного чи парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи обстеженим дітям розрахували вегетативний індекс Кердо (табл. 1).

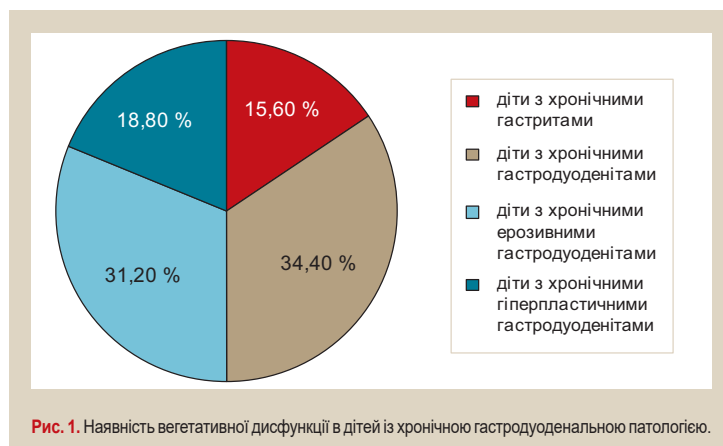
У більшості дітей основної групи спостерігали переважання симпатичного відділу вегетативної нервової системи, значно рідше – еутонію.

Спостерігали кореляційні зв'язки між наявністю вегетативної дистонії в дітей і хронічним гіперпластичним гастродуоденітом: $r = 0,65$ ($p < 0,05$); між наявністю вегетативної дистонії в дітей і хронічним ерозивним гастродуоденітом: $r = 0,81$ ($p < 0,05$); між наявністю ве-

Таблиця 1. Оцінювання вегетативного індексу Кердо в дітей

Групи	Кількість дітей із переважанням тону симпатичної нервової системи	Кількість дітей із переважанням тону парасимпатичної нервової системи	Кількість дітей із переважанням еутонії
Основна (n = 40)	76,6 %*	15,0 %	8,4 %*
Контрольна (n = 40)	4,6 %	14,4 %	81,0 %

*: $p < 0,05$ – вірогідна різниця між групами.



гетативної дистонії в дітей і рівнем артеріального тиску: $r = 0,52$ ($p < 0,05$).

Висновки

1. У дітей із ХГДП вірогідно частіше спостерігали вегетативну дисфункцію та підвищення рівня артеріального тиску, ніж у здорових дітей. При ВД у більшості дітей спостерігали переважання тону симпатичної нервової системи.

2. Особливості вегетативного стану та рівня артеріального тиску в дітей із хронічною гастродуоденальною патологією можна пояснити складним патогенетичними зв'язками осі мозок – шлунок, що відповідає останнім Римським критеріям IV перегляду.

Перспективи подальших досліджень полягають у детальнішому вивченні змін із боку вегетативної нервової системи та рівня артеріального тиску в дітей і підлітків із хронічною гастродуоденальною патологією, встановленні ролі вегетативної дисфункції в патогенетичних механізмах розвитку цих захворювань.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Міхєєва Т. М., канд. мед. наук, асистент каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.
 Нечитайло Д. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.
 Понюк В. В., асистент каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.
 Фоміна Т. П., асистент каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Михеева Т. Н., канд. мед. наук, ассистент каф. педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Нечитайло Д. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Понюк В. В., ассистент каф. педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Фомина Т. П., ассистент каф. педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about authors:

Mikhieva T. M., MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Nechytailo D. Yu., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Poniuk V. V., MD, Assistant of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Fomina T. P., MD, Assistant of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 15.01.2018

Після доопрацювання / Revised: 06.02.2018

Прийнято до друку / Accepted: 12.02.2018

Список літератури

- [1] Акарачкова Е.С. Синдром вегетативной дистонии у современных детей и подростков / Е.С. Акарачкова, С.В. Вершинина // Педиатрия. – 2011. – Т. 90. – №6. – С. 129–136.
- [2] Анализ функциональных особенностей вегетативной нервной системы у детей с вегетососудистыми дисфункциями / И.Л. Бабий, Н.А. Малиновская, Н.А. Никитина, Н.Н. Россихина // Перинатология и педиатрия. – 2012. – №1(49). – С. 76–80.
- [3] Бекетова Н.В. Хронічний гастродуоденіт у дітей і підлітків: епідеміологія, етіологія, патогенез, діагностика / Н.В. Бекетова // Современная педиатрия. – 2012. – №6. – С. 20–24.
- [4] Епідеміологічні аспекти перебігу хронічної гастродуоденальної патології у дітей / В.І. Боброва, О.В. П'янкova, Н.І. Надточій, В.В. Замула // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – №2(52). – С. 33–36.
- [5] Клініко-патогенетична характеристика вегетативних дисфункцій та їх лікування у дітей: навчальний посібник / В.Г. Майданник, О.І. Сміян, Т.П. Бинда, Н.О. Савельєва-Кулик; за ред. проф. В.Г. Майданника. – Суми: Сумський державний університет, 2013. – 173 с.
- [6] Личковська О.Л. Особливості психоемоційного стану дітей з патологією гастродуоденальної ділянки / О.Л. Личковська // Львівський медичний журнал / Acta Medica Leopoliensia. – 2012. – №3. – С. 12–18.
- [7] Сучасні ефективні методи лікування вегетативних дисфункцій за гіпертензивним типом у дітей / В.Г. Майданник, І.О. Мітюряєва, Н.М. Кухта та ін. // Современная педиатрия. – 2013. – №4(52). – С. 1–6.
- [8] Пилипець Г.М. Стан вегетативної нервової системи у дітей з хронічним гастритом і гастродуоденітом у період ремісії / Г.М. Пилипець // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – №6(38). – С. 47–49.
- [9] Імунологічна характеристика дітей із гастродуоденальним хелікобактеріозом [Електронний ресурс] / Т.В. Сорокман, Н.Є. Куцобіна, С.В. Сокольник, О.В. Макарова // Здоровье ребенка. – 2010. – №1(22). – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/12162>.
- [10] Тяжка О.В. Вікові морфологічні особливості хронічного запалення слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки / О.В. Тяжка, О.В. Боброва, А.О. Кошова // Современная педиатрия. – 2015. – №5. – С. 161–163.
- [11] Шлімкевич І.В. Ефективність вазотропної терапії у дітей із нейроциркуляторною дистонією за гіпертензивним типом / І.В. Шлімкевич // Здоровье ребенка. – 2015. – Т. 60. – №1. – С. 61–64.
- [12] Gastric mucosal integrity: gastric mucosal blood flow and microcirculation. An overview / O.M. Abdel-Salam, J. Czimmer, A. Debrececi, et al. // J Physiol Paris. – 2001. – Vol. 95. – Issue 1–6. – С. 105–127.
- [13] Prevalence of hypertension in school age children and its association with obesity / R. Bancalari, C. Díaz, A. Martínez-Aguayo, et al. // Rev Med Chil. – 2011. – Vol. 139. – Issue 7. – P. 872–879.
- [14] Stollte M. Chronic erosions of the antral mucosa: a sequela of Helicobacter pylori-induced gastritis / M. Stollte, S. Eidt // J.Gastroenterol. – 1992. – Vol. 30. – Issue 12. – P. 846–850.
- [15] Histopathology of gastric erosions. Association with etiological factors and chronicity / K.T. Toljamo, S.E. Niemela, A.L. Karvonen, et al. // Helicobacter. – 2011. – Vol. 16. – Issue 6. – P. 444–451.

References

- [1] Akarachkova, E. S., & Vershinina, S. V. (2011). Sindrom vegetativnoy distonii u sovremennykh detej i podrostkov [Syndrome of vegetative dystonia in modern children and adolescents]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*, 90(6), 129–136. [in Russian].
- [2] Babi, I. L., Malinowska, N. O., Nikitina, N. O., & Rossikhina, N. N. (2012). Analiz funktsional'nykh osobennostej vegetativnoy nervnoy sistemy u detej s vegetososudistymi disfunktsiyami [Analysis of functional features of the vegetative nervous system in children with vegeto-vascular disfunctions]. *Perinatologiya i pediatriya*, 1(49), 76–80. [in Russian].
- [3] Beketova, H. V. (2012). Khronichnyi hastrroduodenit u ditei i pidlitkiv: epidemiolohiia, etiologiia, patohenez, diahnostyka [Chronic gastroduodenitis in children and adolescents: epidemiology, etiology, pathogenesis, diagnosis]. *Sovremennaya pediatriya*, 6, 20–24. [in Ukrainian].
- [4] Bobrova, V. I., P'yankova, O. V., Nadtochy, N. I., & Zamula V. V. (2010). Epidemiolohichni aspekty perebihu khronichnoi hastrroduodenalnoi patolohii u ditei. [Epidemiological aspects of chronic gastroduodenal pathology in children]. *Suchasna hastrroenterolohiia*, 2(52), 33–36. [in Ukrainian].
- [5] Maidannyk, V. H., Smian, O. I., Bynda, T. P., & Saveliyeva-Kulyk, N. O. (2013). Kliniko-patohenetychna kharakterystyka vehetativnykh dysfunktsii ta yikh likuvannia u ditei [Clinical and pathogenetic characteristic autonomic dysfunction and its treatment in children]. Sumy: Sumskiy derzhavnyi universytet [in Ukrainian].
- [6] Lychkovska, O. L. (2012). Osoblyvosti psykhoemotsiynoho stanu ditei z patolohiieiu hastrroduodenalnoi dilianky [Psychoemotional characteristics of children with gastroduodenal pathology]. *L'vovskij medycynskij zhurnal / Acta Medica Leopoliensia*, 3, 12–18. [in Ukrainian].
- [7] Maydannik, V. G., Mityuryaeva, I. O., Kuchta, N. M., Moysienko, M. B., & Terletskii, R. V. (2013). Suchasni efektyvni metodyky likuvannia vehetativnykh dysfunktsii za hipertenzivnym typom u ditei [Modern effective methods of treatment of vegetative dysfunction by hypertensive type in children]. *Sovremennaya pediatriya*, 4(52), 1–6. [in Ukrainian].
- [8] Pylypec, G. M. (2007). Stan vehetativnoi nervovoi systemy u ditei z khronichnym hastrytom i hastrroduodenitom u period remisii [Vegetative nervous system status in pediatric patients with chronic gastritis and gastroduodenitis in remission stage]. *Suchasna hastrroenterolohiia*, 6(38), 47–49. [in Ukrainian].
- [9] Sorokman, T. V., Kutsobina, N. Ye., Sokolnyk, S. V., & Makarova, O. V. (2010). Imunolohichna kharakterystyka ditei iz hastrroduodenalnym khelikobakteriozom [Immunological characteristics of children with gastroduodenal helicobacteriosis]. *Zdorov'e rebenka*, 1(22). Retrieved from <http://www.mif-ua.com/archive/article/12162>. [in Ukrainian].
- [10] Tiazha, O. V., Bobrova, O. V., & Koshova, A. O. (2015). Vikovi morfolohichni osoblyvosti khronichnoho zapalennia slizovoi obolonky shlunka ta dvanadtsiatypaloї kyshky [Age-morphological features of chronic inflammation of the mucous membrane of the stomach and duodenum]. *Sovremennaya pediatriya*, 5, 161–163. [in Ukrainian].
- [11] Shlimkevych, I. V. (2015). Efektyvnist vazotropnoi terapii u ditei iz neirocyrkulatornoiu dystoniieiu za hipertenzivnym typom [Efficiency of vasotropic therapy in children with hypertensive neurocirculatory dystonia]. *Zdorov'e rebenka*, 60(1), 61–64. [in Ukrainian].
- [12] Abdel-Salam, O. M., Czimmer, J., Debrececi, A., Szolcsányi, J., & Mózsik, G. (2001). Gastric mucosal integrity: gastric mucosal blood flow and microcirculation. An overview. *J Physiol Paris*, 95(1), 105–127.
- [13] Bancalari, R., Diaz, C., Martínez-Aguayo, A., Aglony, M., Zamorano, J., Cerda, V., et al. (2011). Prevalence of hypertension in school age children and its association with obesity. *Rev Med Chil.*, 139(7), 872–879. doi: /S0034-98872011000700007.
- [14] Stollte, M., & Eidt, S. (1992). Chronic erosions of the antral mucosa: a sequela of Helicobacter pylori-induced gastritis. *J.Gastroenterol*, 30(12), 846–850.
- [15] Toljamo, K. T., Niemelä, S., Karvonen, A. L., Karttunen, R., & Karttunen, T. J. (2011). Histopathology of gastric erosions. Association with etiological factors and chronicity. *Helicobacter*, 16(6), 444–451. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00871.x.

Генеалогічні особливості сімей дітей і підлітків, які хворі на жовчнокам'яну хворобу

О. В. Шутова¹, Н. В. Багацька^{2,3}

¹Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна, ²ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків,

³Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

Однією з поширених патологій гепатобіліарного тракту є жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ). Особливу стурбованість викликає поширеність цього захворювання серед дитячого та підліткового населення.

Мета роботи – виявлення сімейної агрегації патологій гепатобіліарного тракту та інших мультифакторних хвороб у родовах дітей і підлітків із жовчнокам'яною хворобою.

Матеріали та методи. Генеалогічний аналіз виконали в 105 сім'ях хворих дітей віком від 2 до 17 років, яких обстежили та лікували з приводу порушень гепатобіліарного тракту в гастроентерологічному, соматичному відділеннях. Група порівняння – родоводи 75 сімей однолітків, мешканців Харківської області, у яких не діагностували ЖКХ та інші тяжкі неінфекційні захворювання.

Результати. У структурі патології шлунково-кишкового тракту у членів сімей хворих дітей перше місце посідала гастродуоденальна патологія (14,29 % проти 6,19 % у родичів здорових дітей, $p < 0,001$); друге місце – ЖКХ (13,19 % проти 0,44 % у родичів здорових дітей, $p < 0,001$), третє місце – інші захворювання гепатобіліарної системи (7,21 % проти 5,59 % у родичів здорових дітей, $p > 0,05$). У наших дослідженнях розрахунок формування ЖКХ залежно від статі родичів хворих дітей також підтвердив, що в осіб жіночої статі ризик формування холелітазу зростає у 6,7 раза порівняно з особами чоловічої статі (OR = 6,69; ДІ = 3,71–12,06; $p < 0,05$). У родичів I ступеня спорідненості дітей, які хворі на ЖКХ, превалювали такі хвороби, як жовчнокам'яна та інші захворювання гепатобіліарної системи, гастродуоденальна патологія, серцево-судинні порушення порівняно з виявленням цих хвороб у родичів здорових дітей.

Висновки. На підставі аналізу родоводів у сім'ях хворих і здорових дітей визначено спадкову схильність до ЖКХ у 63,81 % сімей хворих дітей, що в 15,9 раза перевищувало частоту цієї хвороби в сім'ях здорових дітей і дало можливість розглядати цей показник як прогностичну ознаку у формуванні ЖКХ. Виявили сімейне накопичення жовчнокам'яної хвороби, інших захворювань гепатобіліарної системи та гастродуоденальної патології в родичів I ступеня спорідненості; жовчнокам'яної хвороби та гастродуоденальної патології в родичів II ступеня спорідненості; жовчнокам'яної хвороби в родичів III ступеня спорідненості порівняно з частотою цих хвороб у родинах здорових дітей. Спадкування ЖКХ відбувалося вірогідно частіше по материнській, ніж по батьківській лінії та обох лініях одночасно. Значення показника відношення шансів за наявності ЖКХ у сім'ях хворих дітей зростало у 24,7 раза; за наявності гастродуоденальної патології – у 2,6 раза; за наявності інших захворювань гепатобіліарної системи – у 1,5 раза порівняно з частотою цих хвороб у сім'ях здорових дітей; для осіб жіночої статі – у 6,7 раза.

Ключові слова:

діти, жовчнокам'яна хвороба, родовід, сім'я, спадковість.

Запорізький медичний журнал.

– 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 655–659

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.5.141716

E-mail:

doc.shutova@gmail.com

Генеалогические особенности семей детей и подростков, больных желчнокаменной болезнью

Е. В. Шутова, Н. В. Багацкая

Одна из распространенных патологий гепатобилиарного тракта – желчнокаменная болезнь (ЖКБ). Особую обеспокоенность вызывает распространение этого заболевания среди детского и подросткового населения.

Цель работы – установление семейной агрегации патологии гепатобилиарного тракта и других мультифакторных болезней в родословных детей и подростков с желчнокаменной болезнью.

Материалы и методы. Генеалогический анализ проведен в 105 семьях больных детей в возрасте от 2 до 17 лет, которых обследовали и лечили по поводу нарушений гепатобилиарного тракта в гастроэнтерологическом и соматическом отделениях. Группу сравнения составили родословные 75 семей сверстников, жителей Харьковской области, у которых не диагностировали ЖКБ и другие тяжелые неинфекционные заболевания.

Результаты. В структуре патологии желудочно-кишечного тракта у членов семей больных детей первое место занимала гастродуоденальная патология (14,29 % против 6,19 % у родственников здоровых детей, $p < 0,001$); второе место – ЖКБ (13,19 % против 0,44 % у родственников здоровых детей, $p < 0,001$), третье место – другие заболевания пищеварительной системы (7,21 % против 5,59 % у родственников здоровых детей, $p > 0,05$). В наших исследованиях расчет формирования ЖКБ в зависимости от пола родственников больных детей также подтвердил, что у лиц женского пола риск формирования холелитиаза выше в 6,7 раза по сравнению с лицами мужского пола (OR = 6,69; ДИ = 3,71–12,06; $p < 0,05$). У родственников I степени родства детей, больных ЖКБ, превалировали такие болезни, как желчнокаменная и другие заболевания пищеварительной системы, гастродуоденальная патология, сердечно-сосудистые нарушения по сравнению с обнаружением этих болезней у родственников здоровых детей.

Выводы. На основании анализа родословных в семьях больных и здоровых детей определена наследственная предрасположенность к ЖКБ у 63,81 % семей больных детей, что в 15,9 раза превышало частоту этой болезни в семьях здоровых детей и позволило рассматривать этот показатель как прогностический признак в формировании ЖКБ. Установлено семейное накопление желчнокаменной болезни, других заболеваний пищеварительной системы и гастродуоденальной

Ключевые слова:

дети, желчнокаменная болезнь, родословная, семья, наследственность.

Запорожский медицинский журнал.

– 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 655–659

патологии у родственников I степени родства; желчнокаменной болезни и гастродуоденальной патологии у родственников II степени родства; желчнокаменной болезни у родственников III степени родства по сравнению с частотой этих болезней у здоровых детей. Наследование ЖКХ происходило достоверно чаще по материнской, чем по отцовской линии и двух линиях одновременно. Значение показателя отношения шансов при наличии ЖКХ в семьях больных детей росло в 24,7 раза; при наличии гастродуоденальной патологии – в 2,6 раза; при наличии других заболеваний пищеварительной системы – в 1,5 раза по сравнению с частотой этих болезней в семьях здоровых детей; для лиц женского пола – в 6,7 раза.

Key words:

children,
cholelithiasis,
pedigree, family,
heredity.

Zaporozhye
medical journal
2018; 20 (5), 655–659

Genealogical characteristics of children and adolescents with cholelithiasis and their families

O. V. Shutova, N. V. Bahatska

One of the common pathologies of the hepatobiliary tract is cholelithiasis. The prevalence of this disease among children and adolescents is of particular concern.

The purpose of the study is to identify the family aggregation of the hepatobiliary pathology and other multifactorial diseases in the pedigrees of children and adolescents with cholelithiasis.

Materials and methods. Genealogical analysis was performed in 105 families with sick children aged from 2 to 17 years who were examined and treated for hepatobiliary tract disorders in gastroenterological and somatic departments. The comparison group comprised 75 family pedigrees of peers, inhabitants of the Kharkiv region, who were not diagnosed with cholelithiasis and other serious non-communicable diseases.

Results. Gastroduodenal pathology ranked first among the families of sick children in the morbidity prevalence patterns in terms of gastrointestinal tract pathology (14.29 % vs. 6.19 % in relatives of healthy children, $P < 0.001$), followed by cholelithiasis (13.19 % vs. 0.44 % in relatives of healthy children, $P < 0.001$), and other diseases of the hepatobiliary system ranked third – (7.21 % vs. 5.59 % in relatives of healthy children, $P > 0.05$). In our studies, the calculation of cholelithiasis formation depending on the gender identity of sick children relatives also confirmed that in the female subjects the risk of cholelithiasis was 6.7 times increased compared with the male population ($OR = 6.69$; $CI = 3.71–12.06$; $P < 0.05$). Diseases such as cholelithiasis and other diseases of the hepatobiliary system, gastroduodenal pathology and cardiovascular disorders prevailed among the first-degree relatives of children suffering from cholelithiasis in comparison with these diseases diagnosis in relatives of healthy children.

Conclusions. Based on the family pedigree analysis of patients and healthy children, an inherited predisposition to cholelithiasis was determined in 63.81 % of sick children families, and it was 15.9 times higher than the incidence of this disease in healthy children families, thus made it possible to consider this indicator as a prognostic sign for cholelithiasis development. Familial aggregation of cholelithiasis, other diseases of the hepatobiliary system and gastroduodenal pathology in the first-degree relatives; cholelithiasis and gastroduodenal pathology in the second-degree relatives; cholelithiasis in the third-degree relatives was revealed compared with the frequency of these diseases in healthy children families. The maternal inheritance of cholelithiasis was found more frequently than paternal and both maternal and paternal. The odds ratio (OR) value in the presence of cholelithiasis in the sick children families was 24.7 times increased; 2.6 times – in the presence of gastroduodenal pathology; 1.5 times – in the presence of other diseases of the hepatobiliary system compared with the frequency of these diseases in healthy children families; and 6.7 times for females.

Однією з доволі поширених патологій гепатобіліарного тракту є жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ), поширеність якої коливається від 5,9 % до 21,9 % у західних країнах та від 3,1 % до 10,7 % у країнах Азії [5,9]. В Україні, за даними різних авторів, цей показник досягає 17–22 % [2]. У різних регіонах України частота ЖКХ коливається в межах від 0,1 % до 2,7–4,3 % у структурі всіх гастроентерологічних захворювань. Особливу стурбованість викликає поширеність цього захворювання серед дитячого й підліткового населення України. Так, за даними Центру медичної статистики МОЗ України, частота ЖКХ серед дітей зросла у 2012 році: 0,2 на 1000 дітей [6,10]. Поширеність ЖКХ серед підліткового населення Харківської області збільшилася в 3,7 раза за період із 1997 до 2006 року (з 1,5 до 5,5 на 10 тис. підлітків) [12].

Нині визначають надзвичайно різноманітні причини формування захворювань гепатобіліарного тракту [4,11], але в деяких роботах показано вплив чинників спадковості на їхнє формування [7,8]. У дослідженнях І. В. Євсєєвої [3] виявлено, що частота калькульозного холециститу серед родичів хворих на ЖКХ становила 8,5 %, що у 3,9 раза перевищувало частоту хвороби в родичів здорових осіб (2,2 %, $p < 0,01$). Значущими факторами ризику симптоматичної ЖКХ є належність до жіночої статі (відносний ризик $OR = 8,8$; $p < 0,003$), наявність ожиріння ($IMT > 30$,

$OR = 3,7$; $p < 0,001$), вік понад 50 років ($OR = 2,5$; $p < 0,001$) і позитивний сімейний анамнез попередньої холецистектомії в родичів I ступеня спорідненості з пробандом ($OR = 2,2$; $p < 0,01$). Внесок адитивної генетичної компоненти у формування ЖКХ дорівнював 29 % ($p < 0,02$), вік і стать були значимими коваріантами та становили 9,3 % фенотипової варіації [15]. Дослідження, що присвячені вивченню ролі генетичних чинників у формуванні ЖКХ, проведені у близнюків і членів різних сімей, також підтвердили суттєву роль чинників спадковості [14,16]. У роботі [13] увага авторів скерована на необхідність визначення генів-кандидатів, які відповідальні за формування ЖКХ. Крім того, чинниками ризику ЖКХ можуть бути ожиріння, цукровий діабет 2 типу, паління та вживання багатої жирами їжі тощо. Саме тому особливого значення набуває необхідність визначення сімейного накопичення патології гепатобіліарного тракту та інших хронічних неінфекційних захворювань у сім'ях хворих на ЖКХ дітей і підлітків.

Мета роботи

Виявлення сімейної агрегації патології гепатобіліарного тракту та інших мультифакторних хвороб у родах дітей і підлітків із жовчнокам'яною хворобою.

Матеріали і методи дослідження

Генеалогічний аналіз виконали в 105 сім'ях хворих дітей віком від 2 до 17 років, яких обстежили та лікували з приводу порушень гепатобіліарного тракту в гастроентерологічному та соматичному відділеннях 19 дитячої клінічної лікарні м. Харкова. Група порівняння – родоводи 75 сімей однолітків, мешканців м. Харкова та області, в яких не визначили ЖКХ та інші тяжкі неінфекційні захворювання та які обстежені в ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Аналізували 3 ступеня спорідненості з пробандом: I ступінь – батьки, матері, рідні брати та сестри; II ступінь – бабусі, дідусі, дядьки, тітки; III ступінь – двоюрідні брати та сестри, прабатьки.

Статистичне опрацювання результатів дослідження виконали з використанням табличних процесорів Excel, SPSS Statistics 17.0. Для визначення вірогідності відмінностей між групами порівняння встановили частоту захворювань у кожній групі окремо, порівняли частоту цих хвороб у групах за допомогою критерію Стюдента та χ^2 [1].

У батьків обстежених дітей, а також у самих дітей, які досягли 14-річного віку, отримали інформовані згоди на проведення досліджень відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та відповідних законів України.

Результати та їх обговорення

У структурі патології шлунково-кишкового тракту в членів сімей хворих дітей перше місце посідала гастроудоденальна патологія (14,29 % проти 6,19 % у родичів здорових дітей, $p < 0,001$); друге місце – ЖКХ (13,19 % проти 0,44 % у родичів здорових дітей, $p < 0,001$), третє місце – інші захворювання гепатобіліарної системи (7,21 % проти 5,59 % у родичів здорових дітей, $p > 0,05$). У родичів трьох ступенів спорідненості з хворими на ЖКХ захворювання реєстрували з майже однаковою частотою (в 10,71 % родичів I ступеня (табл. 1), в 14,48 % родичів II ступеня та в 9,21 % родичів III ступеня спорідненості). Загальна частота ЖКХ у родичів трьох ступенів спорідненості становила 12,76 %.

Спадкування ЖКХ відбувалося вірогідно частіше по материнській, ніж по батьківській лінії (63,79 % проти 24,14 % відповідно; $p < 0,001$) та обох ліній одночасно (63,79 % проти 12,07 % відповідно; $p < 0,001$) (рис. 1).

Аналізуючи загальну частоту ЖКХ серед різних категорій родичів трьох ступенів спорідненості з пробандом, встановили: захворювання реєстрували в 10 разів частіше в матерів, ніж у батьків (19,05 % проти 1,90 %; $p < 0,001$) та в 4,3 раза – у бабусь, ніж у дідусів (24,29 % проти 5,71 %; $p < 0,001$). В інших категорій родичів ЖКХ діагностували з майже однаковою частотою. За даними фахової літератури, частота виявлення цієї патології більша в осіб жіночої статі [6]. У наших дослідженнях розрахунок формування ЖКХ залежно від статі родичів хворих дітей також підтвердив, що в осіб жіночої статі ризик формування холелітіазу зростає у 6,7 раза порівняно з особами чоловічої статі (OR = 6,69; ДІ = 3,71 – 12,06; $p < 0,05$). У родичів I ступеня спорідненості дітей із ЖКХ превалювали такі хвороби, як

Таблиця 1. Частота жовчнокам'яної хвороби в родичів трьох ступенів спорідненості з пробандом

Категорії родичів	Загальна кількість родичів	Кількість родичів із ЖКХ	M $\pm$ m, %
Родичі I ступеня спорідненості	222	23	10,36 $\pm$ 2,05
Родичі II ступеня спорідненості	429	63	14,62 $\pm$ 1,70
Родичі III ступеня спорідненості	76	7	9,21 $\pm$ 3,34
Загальна частота ЖКХ у родичів трьох ступенів спорідненості	729	93	12,76 $\pm$ 1,24

Таблиця 2. Частота неінфекційної патології в родичів I ступеня спорідненості в сім'ях дітей, які хворі на ЖКХ, і здорових однолітків, M $\pm$ m, %

Патологія, що визначалась в сім'ях пробандів	I ступінь спорідненості		Вірогідність, p
	родичі хворих на ЖКХ, n = 222	родичі здорових однолітків, n = 206	
Жовчнокам'яна хвороба	10,36 $\pm$ 2,05	0,49 $\pm$ 0,49	<0,001
Інші захворювання гепатобіліарної системи	13,51 $\pm$ 2,31	5,34 $\pm$ 2,19	<0,01
Гастроудоденальна патологія	13,06 $\pm$ 2,27	6,31 $\pm$ 1,69	<0,05
Ендокринні хвороби	7,66 $\pm$ 1,79	7,77 $\pm$ 1,87	>0,05
Патологія серцево-судинної системи	4,05 $\pm$ 1,33	12,60 $\pm$ 2,31	<0,05
Онкопатологія	1,35 $\pm$ 0,78	0,49 $\pm$ 0,49	>0,05
Патологія сечостатевої системи	3,60 $\pm$ 1,25	1,46 $\pm$ 0,84	>0,05

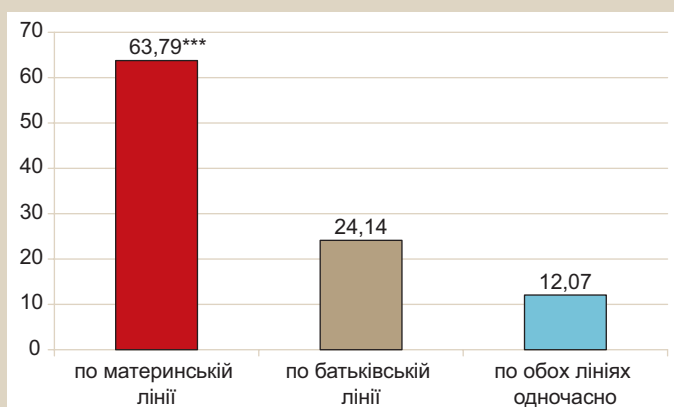


Рис. 1. Спадкування ЖКХ по лініях спорідненості з пробандом, %.

***: $p < 0,001$ – вірогідність відмінностей між спадкуванням хвороби по материнській та інших лініях (батьківській та обох одночасно).

жовчнокам'яна та інші захворювання гепатобіліарної системи, гастроудоденальна патологія, серцево-судинні порушення порівняно з виявленням цих хвороб у родичів здорових дітей (табл. 2).

Враховуючи, що в родовах хворих дітей були вказівки на наявність хронічних неінфекційних хвороб, порівняли частоту неінфекційних хвороб у родичів I ступеня спорідненості хворих на ЖКХ і здорових однолітків. Виявили вірогідне підвищення частоти ЖКХ (10,36 % в родичів хворих дітей проти 0,49 % в родичів здорових осіб; $p < 0,001$), інших захворювань гепатобіліарної системи (функціональних розладів жовчовивідних шляхів, хронічного холециститу, хронічного гепатиту), гастроудоденальної патології, зниження патології серцево-судинної системи (атеросклерозу, гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда). Частота ендокринних патологій (цукрового діабету,

Таблиця 3. Частота неінфекційних патологій у родичів II ступеня спорідненості в сім'ях дітей, які хворі на ЖКХ, та здорових однолітків, $M \pm m$, %

Патологія, що визначена в сім'ях пробандів	II ступінь спорідненості		Вірогідність, p
	родичі хворих на ЖКХ, $n = 435$	родичі здорових однолітків, $n = 392$	
Жовчнокам'яна хвороба	$14,62 \pm 1,70$	$0,51 \pm 0,36$	$<0,001$
Інші захворювання гепатобіліарної системи	$4,64 \pm 1,00$	$3,57 \pm 1,75$	$>0,05$
Гастродуоденальна патологія	$0,23 \pm 0,23$	$5,87 \pm 1,19$	$<0,001$
Ендокринні хвороби	$2,78 \pm 0,79$	$7,91 \pm 1,36$	$<0,01$
Патологія серцево-судинної системи	$7,19 \pm 1,25$	$26,00 \pm 1,21$	$<0,001$
Онкопатологія	$0,93 \pm 0,46$	$7,36 \pm 1,32$	$<0,001$
Патологія сечостатевої системи	$0,46 \pm 0,32$	$4,34 \pm 1,03$	$<0,001$

Таблиця 4. Частота неінфекційних патологій у родичів III ступеня спорідненості в сім'ях дітей, які хворі на ЖКХ, і здорових однолітків, $M \pm m$, %

Патологія, що визначена в сім'ях пробандів	III ступінь спорідненості		Вірогідність, p
	родичі хворих на ЖКХ, $n = 76$	родичі здорових однолітків, $n = 81$	
Жовчнокам'яна хвороба	$9,31 \pm 3,34$	–	$<0,01$
Інші захворювання гепатобіліарної системи	$10,53 \pm 3,54$	$16,05 \pm 3,76$	$>0,05$
Гастродуоденальна патологія	$1,32 \pm 1,32$	$7,41 \pm 2,91$	$>0,05$
Ендокринні хвороби	$5,26 \pm 2,58$	$14,80 \pm 3,97$	$<0,05$
Патологія серцево-судинної системи	$17,10 \pm 4,35$	$34,60 \pm 5,32$	$<0,05$
Онкопатологія	$7,90 \pm 3,11$	$4,94 \pm 2,42$	$>0,05$
Патологія сечостатевої системи	$1,32 \pm 1,32$	$2,47 \pm 1,74$	$>0,05$

ожиріння та хвороб щитоподібної залози), онкологічних захворювань (раку молочної залози та матки, стравоходу, підшлункової залози, шлунково-кишкового тракту) та патологій сечостатевої системи (сечокам'яної хвороби) у групах порівняння статистично не розрізнялась. Відзначимо, що онкопатологію шлунково-кишкового тракту зареєстрували тільки в одного родича хворих на ЖКХ.

Серед різних категорій родичів II ступеня спорідненості превалювала тільки жовчнокам'яна хвороба (14,62 % у родичів хворих дітей проти 0,51 % в родичів здорових дітей; $p < 0,001$). У родичів II ступеня спорідненості здорових дітей вірогідно частіше виявляли гастродуоденальну патологію (0,23 % проти 5,87 % відповідно; $p < 0,001$), хвороби серцево-судинної (7,19 % проти 26,0 % відповідно; $p < 0,001$), ендокринної (2,78 % проти 7,91 % відповідно, $p < 0,01$) та сечостатевої (0,46 % проти 4,34 % відповідно; $p < 0,001$) систем, а також онкологічні захворювання (0,93 % проти 7,39 % відповідно; $p < 0,001$) (табл. 3).

Частота захворювань гепатобіліарної системи не відрізнялася в родичів II ступеня спорідненості хворих і здорових дітей. Щодо частоти мультифакторних хвороб у родичів III ступеня спорідненості в сім'ях хворих на ЖКХ і здорових дітей встановили збільшення частоти ЖКХ у сім'ях хворих дітей за відсутності такої патології в родичів здорових дітей (9,31 %; $p < 0,001$) (табл. 4).

Проте патологія ендокринної (5,26 % проти 14,80 % в родичів здорових дітей; $p < 0,05$) та серцево-судинної (17,10 % проти 34,60 % у родичів здорових дітей; $p < 0,05$) систем вірогідно превалювали в родичів здорових дітей. Патології сечостатевої системи, онкологічні хвороби, гастродуоденальну патологію та інші хвороби гепатобіліарної системи визначили з однаковою частотою в обох групах порівняння.

Цікаві дані отримали С. О. Сокольник і співавт. [7] щодо значення генеалогічного аналізу в сім'ях дітей із виразковою хворобою. Автори розраховували відношення шансів і встановили високий ризик розвитку ускладнень (шлунково-кишкових кровотеч) за наявності патології шлунково-кишкового тракту в родичів у 9,8 раза.

Під час розрахунку відносного ризику формування холелітазу в сім'ях хворих дітей порівняно з частотою цієї патології в родичів здорових дітей встановили: за наявності ЖКХ у родичів хворих ризик розвитку захворювання зростав у 24,7 раза (ВШ = 24,68; ДІ = 9,02–67,53; $p < 0,01$); за наявності гастродуоденальної патології – у 2,6 раза (ВШ = 2,55; ДІ = 1,76–3,71; $p < 0,05$); за наявності інших захворювань гепатобіліарної системи – у 1,5 раза (ВШ = 1,46; ДІ = 0,96–2,23; $p < 0,05$).

Висновки

1. На підставі аналізу родоводів у сім'ях хворих і здорових дітей визначено спадкову схильність до ЖКХ у 63,81 % сімей хворих дітей, що в 15,9 раза перевищувало частоту цієї хвороби в сім'ях здорових дітей і дало змогу розглядати цей показник як прогностичну ознаку у формуванні ЖКХ.

2. Виявлено сімейне накопичення жовчнокам'яної хвороби, інших захворювань гепатобіліарної системи та гастродуоденальної патології у родичів I ступеня спорідненості; жовчнокам'яної хвороби та гастродуоденальної патології в родичів II ступеня спорідненості; жовчнокам'яної хвороби в родичів III ступеня спорідненості порівняно з частотою цих хвороб у сім'ях здорових дітей.

3. Спадкування ЖКХ здійснювалося вірогідно частіше по материнській, ніж по батьківській лінії та обох лініях одночасно.

4. Значення показника відношення шансів за наявності ЖКХ у сім'ях хворих дітей зросло у 24,7 раза; за наявності гастродуоденальної патології – у 2,6 раза; за наявності інших захворювань гепатобіліарної системи – в 1,5 раза порівняно з частотою цих хвороб у сім'ях здорових дітей; для осіб жіночої статі – у 6,7 раза.

Перспективи подальших досліджень. Надалі планується вивчення комплексу чинників формування та прогресування жовчнокам'яної хвороби для розробки алгоритму реабілітації дітей із групи ризику розвитку жовчнокам'яної хвороби.

Фінансування

Дослідження є фрагментом комплексної НДР Харківської медичної академії післядипломної освіти «Структурно-функціональна характеристика захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в дітей: принципи профілактики та лікування» № 0111U003591ДР (2012–2016).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Шутова О. В., канд. мед. наук, доцент каф. педіатричної гастроентерології та нутріціології, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.
ORSID 0000-0001-7681-9897.

Багацька Н. В., д-р біол. наук, зав. лабораторії медичної генетики, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», професор каф. генетики та цитології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, м. Харків.

Сведения об авторах:

Шутова Е. В., канд. мед. наук, доцент каф. педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина.

Багацька Н. В., д-р біол. наук, зав. лабораторією медичної генетики, ГУ «Інститут здоров'я дітей та підлітків НАМН України», професор каф. генетики та цитології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Україна.

Information about authors:

Shutova O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Pediatric Gastroenterology and Nutriciology Department, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

Bahatska N. V., PhD, DSc (Biology), Head of the Laboratory of Medical Genetics, SI «Institute for the Protection of Children's and Adolescents' Health of the National Academy of Sciences of Ukraine», Professor of the Department of Genetics and Cytology, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 10.01.2018

Після доопрацювання / Revised: 08.02.2018

Прийнято до друку / Accepted: 19.02.2018

Список літератури

- [1] Атраментова Л.А. Статистические методы в биологии / Л.А. Атраментова, О.М. Утевская. – Горловка, 2008. – 247 с.
- [2] Гойда С.М. Тенденції поширеності жовчнокам'яної хвороби серед населення України / С.М. Гойда // Український медичний часопис. – 2011. – №4. – С. 112–113.
- [3] Евсеева И.В. Установление в условиях поликлиники риска развития холецистита / И.В. Евсеева // Терапевтический архив. – 1994. – Т. 66. – №1. – С. 67–70.
- [4] Зорик М.М. Застосування лікувальної фізичної культури в комплексній реабілітації хворих на жовчнокам'яну хворобу / М.М. Зорик, А.В. Ніконець // Слобожанський науково-спортивний вісник. – 2014. – №2(40). – С. 80–84.
- [5] Желчнокамённая болезнь. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей / Т.Э. Скворцова, С.И. Ситкин, В.Г. Радченко и др. – М.: Форте принт, 2013. – 32 с.
- [6] Роль наследственных факторов риска в формировании низкой амилотической активности слюны у детей с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки / Л.Н. Шкенева, А.Е. Лаврова, Н.Е. Сазанова, и др. // Современные технологии в медицине. – 2011. – №1. – С. 141–143.
- [7] Сокольник С.О. Значення генеалогічного анамнезу в розвитку шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на виразкову хворобу / С.О. Сокольник // Перинатология и педиатрия. – 2015. – №2(62). – С. 71–73.
- [8] Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення» від 29.01.2013 р. №59 [Електронний ресурс] // Современная педиатрия. – 2013. – №4. – С. 20–31. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped_2013_4_7.
- [9] Цуканов В. В. Современные аспекты патогенеза и лечения холелитиаза / В.В. Цуканов, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – Т. 132. – №1. – С. 10–14.
- [10] Шадрин О.Г. Оценка показателей аполинпротеинов АРО-А1, АРО-В, АРО-Е и их взаимосвязь с фенотипом АРО-Е у детей с желчнокаменной болезнью / О.Г. Шадрин, Е.В. Шутова // East European Scientific Journal. – 2015. – №4. – Ч. 1. – С. 149–153.
- [11] Шутова О.В. Оцінка ендегенних та екзогенних факторів ризику формування жовчнокам'яної хвороби в дитячому та підлітковому віці / О.В. Шутова, Н.В. Багацька // Вісник проблем біології і медицини. – 2017. – Вип. 4. – Т. 3(141). – С. 245–249.
- [12] Щербинина М.Б. Епідеміологічний аналіз поширеності та захворюваності на жовчнокам'яну хворобу в Україні / М.Б. Щербинина, М. І. Бабець // Охорона здоров'я України. – 2008. – №1(29). – С. 67–71.
- [13] Characteristics of pediatric patients with biliary lithiasis. Immediate post-operative evolution / D. Espinosa-Saavedra, J. Flores-Calderón, B. González-Ortiz, P. Rodríguez-González // Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc. – 2014. – Vol. 52. – Suppl. 2. – P. 74–77.
- [14] EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones / European Association for the Study of the Liver (EASL) // J. Hepatol. – 2016. – Vol. 65. – Issue 1. – P. 146–181.
- [15] Svensson J. Gallstone disease in children / J. Svensson, E. Makin // Semin. Pediatr. Surg. – 2012. – Vol. 21. – Issue 3. – P. 255–265.
- [16] The genetic background of gallstone formation: an update / H. U. Marschall, D. Katsika, M. Rudling, C. Einarsson // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2010. – Vol. 396. – Issue 1. – P. 58–62.

References

- [1] Atramentova, L. A., & Utevskaia, O. M. (2008). *Statisticheskie metody v biologii* [Statistical methods are in biology]. Gorlovka. [in Russian].
- [2] Hoida, S. M. (2011). Tendentsii poshyrenosti zhovchnokamianoi khvoroby sered naselennia [Tendencies of prevalence of cholelithiasis illness are among the population of Ukraine]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 4, 112–113. [in Ukrainian].
- [3] Evseeva, I. V. (1994). Ustanovlenie v usloviyakh polikliniki riska razvitiya kholecistita [Establishment in the conditions of polyclinic of risk of development of cholecystitis]. *Terapevticheskij arkhiv*, 66(1), 67–70. [in Russian].
- [4] Zoryk, M. M., & Nikonets, A. W. (2014). Zastosuvannya likuvalnoi fizychnoi kultury v kompleksnii reabilitatsii khvorykh na zhovchnokamianu khvorobu [The use of therapeutic physical culture in complex rehabilitation of people with gallbladder disease.]. *Slobozanskyi naukovy-sportyvnyi visnyk*, 2(40), 80–84. [in Ukrainian].
- [5] Skvorcova, T. E., Sitkin, S. I., Radchenko, V. G., Seliverstov, P. V., & Tkachenko, E. I. (2013). *Zhelchnokamennaya bolezn'. Sovremennye podkhody k diagnostike, lecheniyu i profilaktike: posobie dlya vrachei* [Cholelithiasis. Modern going near diagnostics, treatment and prophylaxis: guidance for doctors]. Moscow: Forte print. [in Russian].
- [6] Shkenyova, L. N., Lavrova, A. E., Sazanova, N. E., Shirokova, N. Yu., & Borisova, E. Yu. (2011). Rol' nasledstvennykh faktorov riska v formirovani nizio amiloliticheskoi aktivnosti sluny u detei s khronicheskimi vospalitel'nymi zabolevaniyami zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki [The role of hereditary risk factors in forming low amylolytic activity of saliva in children with chronic inflammatory gastric and duodenal diseases]. *Sovremennye tekhnologii v medicine*, 1, 141–143. [in Russian].
- [7] Sokolnyk, S. O. (2015). Znachennia henealohichnoho anamnezu v rozvytku shlunkovo-kyshkovykh krvotekh u detei, khvorykh na vyrazkovu khvorobu [The value of the genealogical history in the development of gastrointestinal bleeding in children with peptic ulcer]. *Perinatologia i pediatria*, 2(62), 71–73. doi: 10.15574/PP.2015.62.71. [in Ukrainian].
- [8] Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy «Unifikovani klinichni protokoly medychnoi dopomohy ditiam iz zakhvoriuvanniamy orhaniv travlennia» vid 29 sichnia 2013 roku №59 [Compatible clinical protocols of medicare to the children with the diseases of organs of digestion from January 29, 2013, №59]. *Sovremennaya pediatria*, 4, 20–31. [in Ukrainian].
- [9] Tsukanov, V. V., Vasyutin, A. V., & Tonkikh, J. L. (2015). Sovremennye aspekty patogeneza i lecheniya kholelitiaza [Modern aspects of pathogenesis and treatment of cholelithiasis]. *Sibirskij medicinskij zhurnal*, 132(1), 10–14. [in Russian].
- [10] Shadrin, O. G., & Shutova, E. V. (2015). Ocenka pokazatelej apolipoproteinov APO-A1, APO-V, APO-E i ih vzaimosvjaz' s fenotipom APO-E u detei s zhelchnokamennoi bolezn'ju [Evaluation of indicators of APO-A1, APO-B, APO-E apolipoproteins and their correlation with phenotype APO-E in children with cholelithiasis]. *East European Scientific Journal*, 4(1), 149–153. [in Russian].
- [11] Shutova, O. V., & Bahatska, N. V. (2017). Otsinka endohennykh ta ekzohennykh faktoriv ryzyku formuvannia zhovchnokamianoi khvoroby v dytiachomu ta pidlitkovomu vitsi [Evaluation of endogenous and exogenous risk factors for the development of cholelithiasis in children and adolescents]. *Visnyk problem biologii i medytsyny*, 4, 3(141), 245–249. [in Ukrainian].
- [12] Shcherbynina, M. B., & Babets, M. I. (2008). Epidemiolohichniy analiz poshyrenosti ta zakhvoriuvanosti na zhovchnokamianu khvorobu v Ukraini [An epidemiology analysis of prevalence and morbidity is on cholelithiasis illness in Ukraine]. *Okhrona zdorovia Ukrainy*, 1(29), 67–71. [in Ukrainian].
- [13] Espinosa-Saavedra, D., Flores-Calderón, J., González-Ortiz, B., & Rodríguez-González, P. (2014). Characteristics of pediatric patients with biliary lithiasis. Immediate post-operative evolution. *Rev Med Instituto Mexicano del Seguro Social*, 52(2), S74–77.
- [14] European Association for the Study of the Liver (EASL) (2016) EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *Journal of Hepatology*, 65(1), 146–181. doi: 10.1016/j.jhep.2016.03.005.
- [15] Svensson, J., & Makin, E. (2012). Gallstone disease in children. *Seminars in Pediatric Surgery*, 21(3), 255–265. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2012.05.008.
- [16] Marschall, H., Katsika, D., Rudling, M., & Einarsson, C. (2010). The genetic background of gallstone formation: An update. *Biochemical And Biophysical Research Communications*, 396(1), 58–62. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.02.143.

Long-term results after surgical treatment in patients suffering from chronic pancreatitis with signs of biliary hypertension

V. I. Pylypchuk

SHEI "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ukraine

Key words:

pancreatitis, biliary hypertension, portal pressure, magnetic resonance cholangiopancreatography, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, mechanical jaundice.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (5), 660–663

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.5.141629

E-mail:
vipdoz@ukr.net

Ключові слова:

панкреатит, біліарна гіпертензія, портальний тиск, магнітно-резонансна холангіо-панкреатографія, ендоскопічна ретроградна холангіо-панкреатографія, механічна жовтяниця.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 660–663

Ключевые слова:

панкреатит, билиарная гипертензия, портальное давление, магнитно-резонансная холангиопанкреатография, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, механическая желтуха.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 660–663

The morbidity of chronic pancreatitis (CP) remains at a high level. Over the past thirty years, more than doubled growth in the number of patients with chronic pancreatitis has been noted.

Objective of our work is to study the long-term results after surgical treatment in patients suffering from CP with signs of biliary hypertension (BH) in order to justify adequate approaches to surgical treatment.

Materials and methods. The long-term results after surgical treatment in 163 patients suffering from CP with signs of BH were analyzed. The patients were divided into two groups: the group 1 (main) – 36 (22.1 %) patients, who underwent intraoperative monitoring of biliary pressure (IOM BP) for BH diagnostics; the group 2 (comparison group) – 127 (77.9 %) patients, who underwent common methods.

Results. Resection, drainage and palliative operations were performed in patients with CP and BH: resection surgeries – 95 (58.3 %) patients; draining surgeries – 44 (26.9 %) patients; palliative surgeries – 24 (14.8 %) patients. The long-term quality of life study after surgical interventions was conducted in 94 (57.6 %) patients. Good results were obtained in 25 (89.2 %) patients of the group 1 and in 45 (68.2 %) patients of the group 2; satisfactory – in 2 (7.1 %) patients of the group 1 and in 17 (25.7 %) patients of the group 2; unsatisfactory – in 1 (3.6 %) patient of the group 1 and in 4 (6.1 %) patients of the group 2.

Conclusions. The proposed comprehensive diagnostic-therapeutic approach using the IOM BP method allowed obtaining good long-term results in 89.2 % of patients in the absence of BH recurrence. In the group of patients without BP monitoring the recurrent BH with mechanical jaundice manifestations appears significantly more often by 15.1 % ($\chi^2 = 4.22$, $P = 0.04$).

Віддалені результати хірургічного лікування хворих на хронічний панкреатит з ознаками біліарної гіпертензії

В. І. Пилипчук

Мета роботи – вивчити віддалені результати хірургічного лікування хворих на хронічний панкреатит (ХП) з ознаками біліарної гіпертензії (БГ) для обґрунтування адекватних підходів до хірургічного лікування.

Матеріали та методи. Здійснили аналіз віддалених результатів хірургічного лікування 163 осіб, які хворі на ХП з ознаками БГ. Хворих поділили на дві групи: I (основна) група – 36 (22,1 %) пацієнтів, в яких для діагностики БГ застосували інтраопераційний моніторинг біліарного тиску (ІОМ БТ); II (порівняння) – 127 (77,9 %) пацієнтів, в яких використали загальноприйняті методи.

Результати. Хворим на ХП з БГ здійснили резекційні, дренажувальні та паліативні операції: операції резекційного типу – 95 (58,3 %) осіб; операції дренажувального типу – 44 (26,9 %); паліативні операції – 24 (14,8 %). Якість життя у віддалені строки після оперативних втручань вивчили у 94 (57,6 %) осіб. Добрі результати отримали у 25 (89,2 %) пацієнтів I групи та 45 (68,2 %) пацієнтів II групи, задовільні – у 2 (7,1 %) пацієнтів I групи та 17 (25,7 %) пацієнтів II групи; незадовільні – в 1 (3,6 %) пацієнта I та 4 (6,1 %) пацієнтів II групи.

Висновки. Запропонований комплексний діагностично-лікувальний підхід із використанням методу ІОМ БТ дав можливість отримати добрі віддалені результати у 89,2 % пацієнтів за відсутності в них рецидиву БГ. У групі пацієнтів без моніторингу БТ рецидив БГ із проявами механічної жовтяниці виникає вірогідно частіше в 15,1 % ($\chi^2 = 4,22$, $p = 0,04$).

Отдаленные результаты хирургического лечения больных хроническим панкреатитом с признаками билиарной гипертензии

В. И. Пилипчук

Цель работы – изучить отдаленные результаты хирургического лечения больных ХП с признаками БГ для обоснования адекватных подходов к хирургическому лечению.

Материалы и методы. Проведен анализ отдаленных результатов хирургического лечения 163 больных ХП с признаками БГ. Больные разделены на две группы: I (основная) группа – 36 (22,1 %) пациентов, у которых для диагностики БГ применен интраоперационный мониторинг билиарного давления (ИОМ БТ), II (сравнения) группа – 127 (77,9 %) пациентов, у которых использованы общепринятые методы.

Результаты. Больным ХП с БГ проведены резекционные, дренирующие и паллиативные операции: операции резекционного типа – 95 (58,3 %); операции дренирующего типа – 44 (26,9 %); паллиативные операции – 24 (14,8 %) пациента. Качество жизни в отдаленные сроки после оперативных вмешательств изучено у 94 (57,6 %) пациентов. Хорошие результаты получены у 25 (89,2 %) пациентов I группы и 45 (68,2 %) пациентов II группы, удовлетворительные – у 2 (7,1 %) пациентов I группы и 17 (25,7 %) пациентов II группы; неудовлетворительные – у 1 (3,6 %) пациента I и 4 (6,1 %) пациентов II группы.

Выводы. Предложенный комплексный диагностически-лечебный подход с использованием метода ИОМ БТ позволил получить хорошие отдаленные результаты у 89,2 % пациентов при отсутствии у них рецидива БГ. В группе пациентов без мониторинга БТ рецидив БГ с проявлениями механической желтухи возникает достоверно чаще в 15,1 % ($\chi^2 = 4,22$, $p = 0,04$).

Introduction

Surgical treatment of CP is a relevant, complex and not completely solved problem, from 4 to 9 % of patients with CP need surgical care [1]. The currently available treatment strategies for CP suggest that surgery is the last link, when conservative treatment, lifestyle changes and endoscopic methods have failed [2,3].

BH in the long term after the operative interventions on CP appears in 25 % of patients after draining operations and in 8–9 % of patients after resection surgeries [4], and according to some data – even in 30 % [5].

The objective

The objective of the research is to study the long-term results after surgical treatment in patients suffering from CP with signs of biliary hypertension (BH) in order to justify adequate approaches to surgical treatment.

Material and methods

The results analysis of the examination and treatment of 573 patients with CP, including 163 (28.4 %) patients with symptoms of BH, was performed. Patients with CP and BH were divided into two groups: the group 1 (main) – 36 (22.1 %) patients who underwent the methods proposed by us for BH diagnosis, in particular IOM BP (prospective period: 2014–2016); the group 2 (comparison group) – 127 (77.9 %) patients, who were examined by common methods for BH diagnosis (retrospective period: 2009–2013). The groups are non-selective and age-, gender- and structure of the disease matched ($P > 0.05$). In both groups of patients the number of men significantly exceeded the number of women: women were 9 (5.5 %), men – 154 (94.5 %), aged from 21 to 63 years, the average age was 45.8 ± 0.8 years.

For diagnosis of BH laboratory studies (level of total and direct bilirubin, alkaline phosphatase), ultrasound examination (ultrasonography), endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCPG), computed tomography (CT), magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) were used.

The IOM BP method, developed by the author, and the device for BH diagnostics in the course of surgery on pancreas head were used for the main group patients [6,7]. Two goals were pursued: a diagnostic one (intraoperative detection of BH, which was not diagnosed at the preoperative stage) and a tactical one (correction of surgical intervention to eliminate BH). Biliary pressure in the common bile duct (CBD) was measured by installing a catheter through the cystic duct stump (with maximum preservation of the biliary system integrity). Using a silicon tube it was connected to a digital manometer, in particular, multifunction single channel control meter "OWEN TRM 201" with a sensor "OWEN PT 100–OP/OVP/VP" (Kharkiv, Ukraine), output port of which was connected to a computer input port. No complications occurred in the course of IOM BP.

There were three degrees of BH: BH of the first de-

gree – pressure in the CBD was increased from 160 to 190 mm WG; BH of the second degree – increase of biliary pressure from 190 to 250 mm WG; BH of the third degree – pressure in duct invariably exceeds 250 mm WG.

For the purposes of statistical processing a database was created using Microsoft Excel; the material in it was grouped according to the studied cohorts; statistical calculations were performed using the integrated licensed analysis packages and descriptive statistics in Microsoft Excel 2007 and Statistica 6.0. All the quantitative data received in the study course were first checked for their type according to Kolmogorov–Smirnov and Lilliefors tests. Since the absolute majority of these data corresponded to the normal Gaussian distribution, an arithmetical mean $\pm$ a standard deviation ($M \pm m$) were chosen for the central tendency description, while to assess the significance of differences and zero hypothesis verification the parametric Student t-test for dependent and independent samples was used.

Statistical processing of category (qualitative) data was done by calculating the frequency of signs occurrence per 100 examined (%), while consistency check of the data difference in the experimental groups was done by calculating the χ^2 conformance characteristics.

Results

Patients, who were performed operations on CP with signs of BH, were divided into two groups: with IOM BP and without it. The tactics of surgical intervention in patients, who were performed IOM BP, depended on the monitoring results. In particular, if pancreatic head fibrous tissues excision and release of the CBD intrapancreatic part during the resection stage of duodenum-preserving operation contributed to BH elimination, no intervention was performed on the bile duct. If the BH remained, the operation was supplemented by intervention on the bile duct.

In patients of the group 2, surgical intervention was performed on the basis of preoperative and intraoperative data on BH, mainly on the presence or absence of bile duct ectasia, emptying of the gallbladder by palpation.

On the basis of the study, a surgical tactics for CP treatment with BH correction, which is represented in the form of the following scheme (Fig. 1), was developed.

The following operations were performed for patients with CP and BH (Table 1).

Thanks to the operative interventions, BH was eliminated during the operation in all patients with CP and BH.

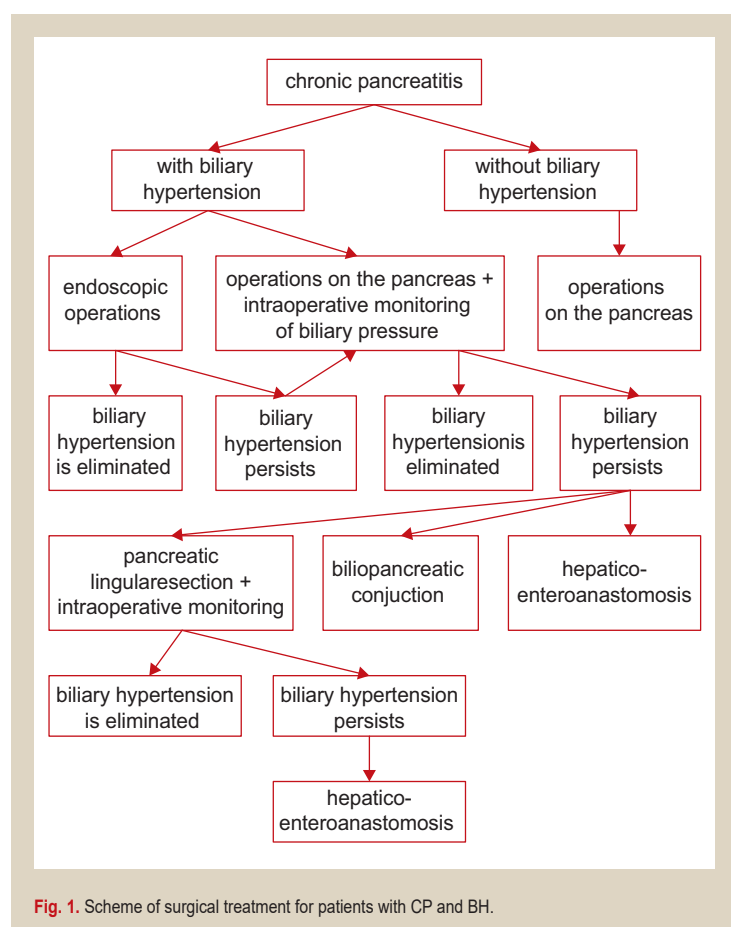
The long-term quality of life study after surgical interventions was conducted in 94 (57.6 %) patients: in 28 (77.7 %) patients in the group 1 and in 66 (51.9 %) patients in the group 2. We observed 35 patients (37.2 %) ourselves, using clinical, laboratory and instrumental examinations, and by completing the SF-36 questionnaire. In 26 (27.6 %) patients, the results of surgical treatment were studied on the basis of medical documentation, which was maintained

Table 1. Operative interventions in patients with CP and BH, n (%)

Operations	Group 1		Group 2	
	abs.	%	abs.	%
Frey's procedure	26	72.2	46	36.2
Pancreaticoduodenal resection (PDR)	–	–	13	10.2
Berne modification of Beger procedure	4	11.1	3	2.3
Longitudinal pancreaticoenterostomy (LPES) with HJA	2	5.5	29	22.8
Cystoenterotomy (CET)	–	–	1	0.8
CET + HJA	1	2.8	5	3.9
CPES	1	2.8	3	2.3
Endoscopic cystoduodenostomy	–	–	2	1.6
HJA	–	–	19	14.9
Enucleation of the PG cyst	2	5.5	1	0.8
ERCP with cholechololith extraction	–	–	2	1.6
ERCP with stenting	–	–	3	2.3

Table 2. Evaluation of the results of surgeries for patients with CP and BH in the long-term postoperative period, n (%)

Result	Group 1 (n = 28)		Group 2 (n = 66)		P
	abs.	%	abs.	%	
Good	25	89.2	45	68.2	>0.05
Satisfactory	2	7.1	17	25.7	>0.05
Unsatisfactory	1	3.6	4	6.1	>0.05

**Fig. 1.** Scheme of surgical treatment for patients with CP and BH.

by surgeons and gastroenterologists in the patients' areas of residence. In 33 (35.2 %) patients, the long term postoperative results were evaluated only on the basis of the SF-36 questionnaires completion sent to them.

Indicators of good results were: no evidence of clinical and laboratory signs and instrumental methods of examination data on BH recurrence; absence of the abdominal pain syndrome that occurred before the surgery; almost the same indicators of the exocrine and endocrine functions of the pancreatic gland (PG) as before surgery or even better; absence of CP complications, which were indications for a surgery. That was possible to obtain in 25 (89.2 %) patients of the group 1 and only in 45 (68.2 %) patients of the group 2, despite the difference between the groups was not statistically significant ($P > 0.05$). In particular, good results were obtained in 47 (83.9 %) patients, who were performed Frey's procedure, in 2 (66.6%) patients after the Berne modification of Beger procedure, in 4 (66.6 %) patients operated on cystic formations of PG, in 11 (73.4 %) patients after CPES with HJA and only in 5 (62.5 %) patients after PDR.

The long-term results were evaluated as satisfactory if BH did not need surgical correction. This was reached in 2 (7.1 %) patients of the group 1 and in 17 (25.7 %) patients of the group 2 (the difference between the groups was statistically insignificant ($P > 0.05$)). In particular, satisfactory results were obtained in 7 (12.5 %) patients after Frey's procedure, in 4 (26.6 %) patients after CPES with HJA, in 2 (25.0 %) patients after PDR, in 3 (75.0 %) patients after palliative HJA and in half of patients after ERCP with endobiliary stenting.

The result was considered unsatisfactory if the recurrence of BH needed surgical intervention. In the group 1, unsatisfactory result was in 1 (3.6 %) patient, in the group 2 – in 4 (6.1 %) patients.

Distribution of both groups patients by the obtained long-term results is the following (Table 2).

The data of the table indicate the better long-term results in patients who underwent BP monitoring. However, the difference between the indicators is not statistically significant ($\chi^2 = 4.8$, $P = 0.09$).

The statistical analysis showed no significant difference in the overall long-term results between the groups ($\chi^2 = 4.8$, $P = 0.09$). However, the study of BH recurrences in the long-term postoperative period revealed no recurrence of BH in patients who underwent IOM BP, whereas in the group without BP monitoring the BH recurrence was diagnosed in 10 (15.1 %) patients. Manifestations of BH in the long-term postoperative period were after: Frey's procedure – in 5 patients, Berne modification – in 1, CPES with HJA – in 1, HJA – in 1, CEA – in 2 patients.

Thus, it has been found that there was a significant difference between the groups in terms of indicators that characterized the development of BH recurrence of in the long-term postoperative period ($\chi^2 = 4.22$, $P = 0.04$). This allows us to recommend the developed IOM BP method for the broad application in clinical practice.

During the different terms after the surgery 3 patients died (after Frey's procedure (1), after PDR (1) and after HJA (1)). In one female patient after the PDR severe exocrine insufficiency symptoms requiring repeated inpatient and outpatient treatment were rapidly progressive, in the other two patients the cause of lethal outcome was the liver cirrhosis and liver failure progression.

Statistical analysis of quality of life indicators in patients with CP and BH in the long-term postoperative period

showed that they were significantly better than preoperative ones ($P < 0.05$). However, there was no significant difference in the quality of life between patients groups in the long-term period after the operation ($P > 0.05$).

Depending on the performed operation in patients, the following results of physical (PHs) and psychological (MHs) health in the long-term period were received (Fig. 2).

Discussion

Thus, the treatment of patients with CP and signs of BH should be based on the data of complex examination using modern specific methods of examination, which allows making the correct diagnosis and the optimal surgical treatment tactics determination. All of this can be provided in specialized centers using a multidisciplinary approach that could significantly improve the long-term results of patient's care.

Conclusions

Consequently, the proposed comprehensive diagnostic-therapeutic approach using the IOM BP method allows obtaining good long-term results in 89.2 % of patients without BH recurrence.

The long-term results of treatment study in the study group patients and the comparison group shows that the long-term results in the postoperative period in the patients group without BP monitoring do not differ ($\chi^2 = 4.8$, $P = 0.09$), but the recurrent BH with manifestations of mechanical jaundice is significantly more frequent by 15.1 % ($\chi^2 = 4.22$, $P = 0.04$).

Further research prospects. Disadvantages of modern approaches to CP with BH surgical treatment could be eliminated, applying fundamentally new approaches to preoperative diagnostics, perioperative management and surgical tactics.

The financial resources used to carry out the work: funds of the SHEI "Ivano-Frankivsk National Medical University".

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about author:

Pylypchuk V. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Surgery № 2 and Cardiac Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Відомості про автора:

Пилипчук В. І., д-р мед. наук, професор каф. хірургії № 2 та кардіохірургії, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

Сведения об авторе:

Пилипчук В. И., д-р мед. наук, профессор каф. хирургии № 2 и кардиохирургии, ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.

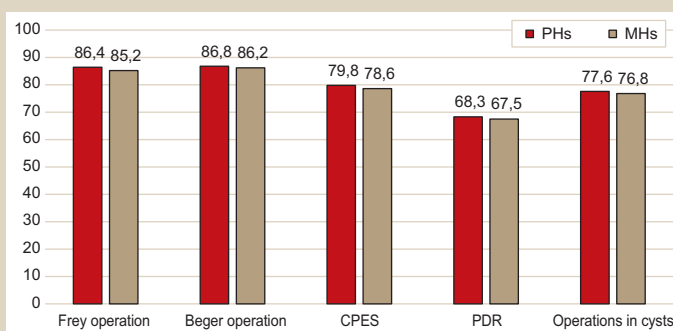


Fig. 2. Indicators of physical (PHs) and psychological (MHs) health in patients with CP and BH.

References

- [1] Kopchak, V. M., Kopchak, L. A., Pererva, L. A., & Duvalko, A. V. (2012) Khirurgicheskoe lechenie khronicheskogo pankreatita [Surgical treatment of chronic pancreatitis]. *Zdorov'a Ukrainy*, 18–19. [in Russian].
- [2] Yang C., Bliss L., Freedman S., Sheth, S., Chau Ng, S., Kent, T., et al. (2014). A single-center analysis of surgical treatment for chronic pancreatitis: relatively rare and unevenly deployed. *Pancreatology*, 14(3), 1, S40. doi: 10.1016/j.pan.2014.05.513.
- [3] D'Haese, J. G., Cahen, D. L., & Werner, J. (2016). Current surgical treatment options in chronic pancreatitis. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. doi: 10.3998/panc.2016.26.
- [4] Strate, T., Taherpour, Z., Bloechle, C., Mann, O., Bruhn, J. P., Schneider, C., et al. (2005). Long-term follow-up of a randomized trial comparing the Beger and Frey procedures for patients suffering from chronic pancreatitis. *Annals of Surgery*, 241, 591–598. doi: 10.1097/01.sla.0000157268.78543.03.
- [5] Ho, H. S., & Frey, C. F. (2001). The Frey procedure: local resection of pancreatic head combined with lateral pancreaticojejunostomy. *Archives Surgery*, 136(12), 1353–1358. doi: 10.1001/archsurg.136.12.1353.
- [6] Pylypchuk, V. I., Kopchak, V. M., & Shevchuk, I. M. (2015) Patent №101713 Ukraina, MPK A 61B 17/00. Sposib khirurhichnoho likuvannya khronichnoho pankreatytu, uskladnenoho zhovchnokam'ianoiu khvoroboiu [Patent №101713 Ukraine, IPC A 61B 17/00. Method of surgical treatment of chronic pancreatitis complicated with cholelithiasis]. *Biulleten*, 18. [in Ukrainian].
- [7] Pylypchuk, V. I., Kopchak, V. M., & Shevchuk, I. M. (2016) Patent №109547 Україна, МПК А 61В 17/00 [Patent №109547 Ukraine, IPC A 61B 17/00, №2016 02279. Method of measuring the pressure in the common bile duct]. *Biulleten*, 16. [in Ukrainian].

Надійшла до редакції / Received: 10.01.2018
Після доопрацювання / Revised: 12.01.2018
Прийнято до друку / Accepted: 24.01.2018

Сравнительная оценка лапароскопической и открытой спленэктомии

Г. И. Охрименко, Н. Г. Головки, В. А. Грушка, Е. И. Гайдаржи, А. А. Подлужный

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Ключевые слова:

заболевания системы крови, портальная гипертензия, спленомегалия, гиперспленизм, лапароскопия, спленэктомия.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 664–667

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.5.141721

E-mail: kafedra.gosp@ukr.net

Ключові слова:

захворювання системи крові, портальна гіпертензія, спленомегалія, гіперспленізм, лапароскопія, спленектомія.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 664–667

Key words:

hematologic, hypertension portal, splenomegaly, hypersplenism, laparoscopy, splenectomy.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (5), 664–667

Цель работы – изучить ближайшие результаты лечения больных с гематологическими заболеваниями, портальной гипертензией, патологией селезенки, которым по показаниям выполнена лапароскопическая спленэктомия, и сравнить их с результатами лечения пациентов, оперированных открытым способом.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 50 больных с заболеваниями крови, патологией селезенки, портальной гипертензией. Основную группу составили 15 пациентов, которым выполнена лапароскопическая спленэктомия. В контрольную группу вошли 35 больных, оперированных открытым способом.

Результаты. Размеры селезенки, по данным компьютерной томографии, у пациентов контрольной группы значительно превысили размеры исследуемого органа в основной группе. Интраоперационное осложнение – профузное кровотечение – отмечено у 2 (13,33 %) больных основной группы, что потребовало конверсии. Послеоперационные осложнения и летальные исходы в этой группе, в отличие от контрольной, отсутствовали.

Выводы. Установлено, что лапароскопическая спленэктомия должна выполняться при умеренном (до 20 см) увеличении селезенки. Для предотвращения профузного кровотечения во время этой операции необходимо проводить тщательный гемостаз без ограничений по времени.

Порівняльне оцінювання лапароскопічної та відкритої спленектомії

Г. І. Охріменко, М. Г. Головки, В. А. Грушка, Є. І. Гайдаржі, О. О. Подлужний

Мета роботи – вивчити найближчі результати лікування хворих із гематологічними захворюваннями, портальною гіпертензією, патологією селезінки, в яких за показаннями виконана лапароскопічна спленектомія, та порівняти їх із результатами лікування пацієнтів, які оперовані відкритим способом.

Матеріали та методи. Проаналізовані результати лікування 50 осіб із захворюваннями крові, патологією селезінки, портальною гіпертензією. Основна група – 15 пацієнтів, яким була виконана лапароскопічна спленектомія, контрольна – 35 хворих, які оперовані відкритим способом.

Результати. Розміри селезінки, за даними комп'ютерної томографії, в пацієнтів контрольної групи суттєво перевищили розміри досліджуваного органа в основній групі. Інтраопераційне ускладнення – профузну кровотечу – спостерігали у 2 (13,33 %) хворих основної групи, що потребувало конверсії. Післяопераційних ускладнень і летальних випадків у цій групі, на відміну від контрольної, не було.

Висновки. Встановили, що лапароскопічну спленектомію треба виконувати при помірному (до 20 см) збільшенні селезінки. Для запобігання профузній кровотечі під час цієї операції необхідно проводити ретельний гемостаз без обмеження за часом.

Comparative evaluation of laparoscopic splenectomy versus open splenectomy

H. I. Okhrimenko, M. H. Holovko, V. A. Hrushka, Ye. I. Haidarzi, O. O. Podluzhnyi

The aim of research: to study the short-term treatment results in patients with blood diseases, portal hypertension, pathology of the spleen who underwent laparoscopic splenectomy based on the surgical indications in comparison with the treatment results in the patients who underwent open surgery.

Materials and methods. The results of treatment for 50 patients with blood diseases, portal hypertension and pathology of the spleen were analyzed. The main group consisted of 15 patients who underwent laparoscopic splenectomy. The control group comprised 35 patients who underwent open surgery.

Results. The spleen sizes detected on CT in the control group patients were significantly larger in comparison with the spleen sizes in the main group patients. Profuse bleeding as an intraoperative complication was observed in 2 (13.33 %) patients of the main group that was the reason for a conversion. There were no postoperative complications and fatal cases in contrast to the control group.

Conclusions. It has been established that laparoscopic splenectomy should be performed for moderate splenomegaly up to 20 cm. To prevent a profuse bleeding during this operation the meticulous hemostasis is needed indefinitely.

Селезенка является одним из важнейших периферических органов иммунной системы. Она выполняет две основные функции: является большим фагоцитарным фильтром в организме и наиболее значительным антигенопродуцирующим органом [1,8]. В белой пульпе селезенки содержится до 25 % всех лимфоцитов организма (периферические Т-лимфоциты, прошедшие селекцию

в тимусе). Под влиянием антигенного стимула эти клетки активируются подобно тому, как это происходит в лимфатических узлах. Поэтому при ряде гематологических заболеваний, а также портальной гипертензии, сопровождающейся спленомегалией и гиперспленизмом, часто используют спленэктомию (СЭ). Показания к СЭ в гематологической практике делят на 4 группы:

1) устранение влияния селезенки на клетки циркулирующей крови (функциональный гиперспленизм) при гемолитической анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, гемоглобино- и эритроцитопатиях;

2) устранение большой массы патологического клеточного пула и абдоминального дискомфорта при спленомегалии (анатомический гиперспленизм); сюда входят злокачественные неходжкинские лимфомы, хронический лимфо- и миелолейкоз, миелофиброз;

3) улучшение гемопоэза ввиду удаления тормозящего влияния селезенки на кроветворение при апластической (гипопластической) анемии;

4) смешанные показания [2].

В связи с развитием и появлением новых технологий в хирургии, в частности с применением видеосистем и сшивающих аппаратов, альтернативой традиционному лапаротомному (открытому) способу спленэктомии стала возможность выполнения этой операции с использованием лапароскопии. По мнению многих авторов, лапароскопическая спленэктомия (ЛСЭ) позволяет существенно снизить уровень инфекционных и геморрагических послеоперационных осложнений, присущих больным с гематологическими и аутоиммунными заболеваниями, сократить сроки пребывания пациентов в стационаре [3,4].

Цель работы

Изучить ближайшие результаты лечения больных с гематологическими заболеваниями, портальной гипертензией, патологией селезенки, которым по показаниям была выполнена ЛСЭ, и сравнить их с результатами лечения пациентов, оперированных открытым способом.

Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты лечения 50 больных с заболеваниями крови, патологией селезенки, портальной гипертензией, сопровождающейся спленомегалией и гиперспленизмом, находившихся в отделении общей хирургии, а также отделении трансплантации, хронического гемодиализа и эндокринной хирургии Запорожской областной клинической больницы с 2013 по 2017 г. Возраст пациентов – от 19 до 72 лет (в среднем $48,47 \pm 2,26$ года). В исследовании приняли участие 19 мужчин (38 %) и 31 женщина (62 %).

Основную группу (n = 15) составили больные, которым в плановом порядке выполнена ЛСЭ. Общая характеристика этих пациентов представлена в *таблице 1*. Здесь преобладали больные с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и апластической анемией (46,67 %).

Контрольную группу (n = 35) составили пациенты, оперированные с использованием верхнесрединной лапаротомии (*табл. 2*). Иными словами, им была выполнена открытая спленэктомия (ОСЭ). В этой группе преобладали больные с синдромом портальной гипертензии (СПГ), гиперспленизмом (57,14 %). Средние показатели тромбоцитов у пациентов с подпеченочным и внутрипеченочным портальным блоком составили $85,93 \pm 10,10$ Г/л. Спленэктомия при СПГ, как правило, дополняли азигопортальным разобщением.

Всем больным в предоперационном периоде

Таблица 1. Общая характеристика пациентов основной группы

Нозологическая форма	Количество больных (%)
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	4 (26,67 %)
Апластическая анемия	3 (20,00 %)
Мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома	1 (6,67 %)
Хроническая лимфоцитарная лейкомия	1 (6,67 %)
Киста селезенки	1 (6,67 %)
Инфаркт селезенки	1 (6,67 %)
Аневризма селезеночной артерии	1 (6,67 %)
Подкапсульная гематома селезенки	1 (6,67 %)
Цирроз печени, синдром портальной гипертензии, гиперспленизм	1 (6,67 %)
Тромбоз селезеночной вены, синдром портальной гипертензии, гиперспленизм	1 (6,67 %)
Всего	15 (100,00 %)

Таблица 2. Общая характеристика пациентов контрольной группы

Нозологическая форма	Количество больных (%)
Тромбоз селезеночной вены, синдром портальной гипертензии, гиперспленизм	10 (28,57 %)
Цирроз печени, синдром портальной гипертензии, гиперспленизм	10 (28,57 %)
Инфаркт селезенки	3 (8,57 %)
Киста селезенки	3 (8,57 %)
Лимфома селезенки	2 (5,71 %)
Врожденная гемолитическая анемия	2 (5,71 %)
Хроническая волосатоклеточная лейкомия	1 (2,85 %)
Идиопатический миелофиброз	1 (2,85 %)
Политемия	1 (2,85 %)
Аневризма селезеночной артерии	1 (2,85 %)
Подкапсульная гематома селезенки	1 (2,85 %)
Всего	35 (100,00 %)

выполнили мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) с контрастным усилением (ультравист внутривенно + триомбраст 76 % *per os*) на аппарате корпорации «Toshiba» (Япония).

ЛСЭ проводили под общим обезболиванием на лапароскопической стойке «Stryker Endoscopy» (США). Выполняли четырехтракарный доступ с использованием 5- и 10-миллиметровых троакаров. Мобилизацию селезенки осуществляли ультразвуковым скальпелем «Ultracision Harmonic Scalpel Generator300 Ethicon Endo-Surgery», селезеночную артерию и вену отдельно клипировали при помощи пластиковых клипс «Hem-o-Lok» (компания Johnson&Johnson, США). Селезенку извлекали из брюшной полости через отдельный поперечный доступ после предварительного помещения ее в полиэтиленовый контейнер.

Статистическую обработку данных выполнили с помощью пакета прикладных программ Statistica (Version 6.0 StatSoft Inc., США). Достоверность разницы по ряду показателей между группами пациентов определяли на основании t-критерия Стьюдента. Результаты анализа считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Проведена сравнительная оценка размеров селезенки у больных основной и контрольной групп, установленных в результате предоперационного обследования с использованием МСКТ (*табл. 3*). Размеры селезенки у пациентов контрольной группы значительно превы-

Таблица 3. Сравнительная оценка размеров селезенки по результатам МСКТ у пациентов основной и контрольной групп

Группа больных	Размеры селезенки	
	Максимальный диаметр (D), см (M ± m)	Толщина на уровне ворот (T), см (M ± m)
Основная (n = 15)	15,40 ± 2,65	9,40 ± 0,87
Контрольная (n = 35)	24,91 ± 1,33	16,48 ± 1,02
Достоверность разницы	p < 0,01	p < 0,01

Таблица 4. Сравнительная оценка основной и контрольной групп пациентов по продолжительности оперативного вмешательства и срокам пребывания в стационаре

Показатель, единицы измерения	Основная группа, n = 15 (M ± m)	Контрольная группа, n = 35 (M ± m)	Достоверность разницы
Продолжительность операции, мин	202,78 ± 13,05	168,33 ± 10,39	p < 0,05
Сроки пребывания в стационаре, сутки	14,18 ± 1,76	16,15 ± 1,05	недостоверна, p > 0,05

Таблица 5. Сравнительная оценка интра- и послеоперационных осложнений у пациентов основной и контрольной групп

Осложнения	Группа больных	
	Основная	Контрольная
Интраоперационные:		
– кровотечение из селезеночной артерии или вены	2 (13,33 %)	–
Послеоперационные:		
– кровотечение из ложа селезенки;	–	2 (5,71 %)
– тромбоз легочной артерии	–	1 (2,86 %)

силы размеры исследуемого органа в основной группе (p < 0,01). У 12 (34,28 %) больных контрольной группы размер D селезенки составлял от 30 до 40 см, размер T – от 18 до 30 см; преимущественно это были пациенты с СПГ. То есть у приблизительно 1/3 пациентов контрольной группы наблюдали значительное увеличение размеров селезенки.

Средняя продолжительность операции в группе больных основной группы составила 202,78 ± 13,05 мин и статистически достоверно превысила продолжительность операции в контрольной группе, p < 0,05 (табл. 4). Это, по-видимому, связано с относительно небольшим числом выполненных ЛСЭ и нашим пребыванием в настоящее время в процессе освоения методики. Необходимо отметить, что ЛСЭ у пациентов с заболеваниями системы крови нужно проводить с особой осторожностью и тщательностью, так как самое серьезное и частое осложнение этой операции – профузное кровотечение – может возникнуть внезапно на любом этапе вмешательства, что приводит к ухудшению видимости в зоне операции и обуславливает переход на открытый способ спленэктомии для остановки угрожающего жизни больного кровотечения [5].

Сроки пребывания больных основной и контрольной групп в стационаре существенно не отличались и составили 14,18 ± 1,76 и 16,15 ± 1,05 суток соответственно (p > 0,05).

При анализе интра- и послеоперационных осложнений обращает на себя внимание наличие первых в основной группе (2 профузных кровотечения, потребовавшие конверсии, – 13,33 %) и отсутствие их

в контрольной группе (табл. 5). Послеоперационные осложнения не отмечены у пациентов основной группы и имели место у больных, перенесших ОСЭ: кровотечение из ложа селезенки – 2 (5,71 %), тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) – 1 (2,86 %).

При кровотечении в одном случае проведена ре-лапаротомия через 9 часов после первой операции с прошиванием кровоточащих сосудов.

Умер 1 (0,03 %) больной контрольной группы, которого оперировали по поводу идиопатического миелофиброза, спленомегалии. Послеоперационный период у него осложнился тромбгеморрагическим синдромом и ТЭЛА на фоне прогрессирования основного заболевания.

Содержание тромбоцитов в крови, на примере пациентов с СПГ контрольной группы, статистически достоверно выросло после операции и составило 399,31 ± 84,81 Г/л (p < 0,01).

Обсуждение

Таким образом, по нашим данным, ЛСЭ нужно выполнять у больных с умеренным увеличением селезенки, а у пациентов с большими и гигантскими селезенками предпочтение отдается ОСЭ. Это согласуется с результатами исследований других авторов, которые отмечают, что при значительном увеличении селезенки уменьшается объем рабочего пространства в брюшной полости, меняются анатомо-топографические соотношения между органами и структурами [4,6,7]. Оптимальные размеры селезенки при планировании ЛСЭ: размер D – 15,40 ± 2,65 см, размер T – 9,40 ± 0,87 см (норма D – 4–8 см, норма T – 3–5 см по данным МСКТ). При максимальном диаметре селезенки более 20 см следует планировать ОСЭ.

Учитывая, что основным осложнением при проведении ЛСЭ является профузное кровотечение, увеличение продолжительности операции по сравнению с контрольной группой оправдано, так как требует особенно тщательного гемостаза, тем более в период освоения методики. Другие авторы, располагающие более значительным числом выполненных миниинвазивных вмешательств, достигли снижения продолжительности операции и сроков пребывания больных в стационаре [4].

На основании сравнительно небольшого числа наблюдений можно прийти к заключению, что количество послеоперационных осложнений в группе больных, перенесших ЛСЭ, может быть сведено до минимума. Это подтверждают и результаты, полученные другими авторами [4,5,9]. Летальных исходов в основной группе, в отличие от контрольной, не было.

Выводы

1. Оптимальным условием для выполнения ЛСЭ является максимальный диаметр селезенки, не превышающий 20 см, при более крупных размерах органа следует планировать ОСЭ.

2. При проведении ЛСЭ необходим особенно тщательный гемостаз, неограниченный по времени, для предотвращения профузного кровотечения и последующей конверсии.

3. ЛСЭ позволяет снизить до минимума количество послеоперационных осложнений и летальность.

Перспективы дальнейших исследований. Учитывая сравнительно небольшое число клинических наблюдений с использованием ЛСЭ, целесообразно продолжить накопление научного материала для окончательных выводов об эффективности методики, а также для ее усовершенствования, в частности, сокращения продолжительности оперативного вмешательства.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Сведения об авторах:

Охрименко Г. И., канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Головко Н. Г., канд. мед. наук, доцент каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Грушка В. А., канд. мед. наук, доцент каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гайдаржи Е. И., канд. мед. наук, доцент каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Подлужный А. А., канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про авторів:

Охрименко Г. І., канд. мед. наук, асистент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Головко М. Г., канд. мед. наук, доцент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Грушка В. А., канд. мед. наук, доцент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Гайдаржі Є. І., канд. мед. наук, доцент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Подлужний О. О., канд. мед. наук, асистент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Okhrymenko H. I., MD, PhD, Assistant of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Holovko M. H., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University.

Hrushka V. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Haidarzhi Ye. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Podluzhnyi O. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 09.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 17.04.2018

Прийнято до друку / Accepted: 18.04.2018

Список литературы

- [1] Селезенка – периферический орган иммунной системы. Влияние спленэктомии на иммунный статус / С.В. Чулкова, И.С. Стилиди, Е.В. Глухов и др. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2014. – Т. 25. – №1–2. – С. 21–25.
- [2] Климанский В.А. Спленэктомия в гематологии: показания, опасности, альтернативы хирургическому вмешательству / В.А. Климанский // Терапевтический архив. – 1991. – Т. 63. – №7. – С. 14–18.
- [3] Хворостов Е.Д. Обґрунтування вибору способу спленектомії при захворюваннях системи крові / Е.Д. Хворостов, Л.М. Душик, Н.В. Черкова // Шпитальна хірургія. – 2011. – №4. – С. 69–71.

- [4] Видеолaparоскопическая спленэктомия у гематологических больных в условиях спленомегалии / М.К. Унанян, А.В. Шабунин, Р.Б. Мумладзе, Г.Г. Мелконян // Московский хирургический журнал. – 2015. – №4(44). – С. 5–8.
- [5] Хворостов Е.Д. Лaparоскопическая спленэктомия как метод выбора в хирургическом лечении больных с заболеваниями системы крови / Е.Д. Хворостов, И.А. Семенов // Вісник Харківського національного університету. – 2001. – №523. – С. 113–116.
- [6] Технические сложности выполнения спленэктомии при заболеваниях системы крови / С.Р. Караголян, К.И. Данишян, С.А. Шутов, М.А. Силаев // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2017. – Т. 10. – №1. – С. 101–107.
- [7] Душик Л.М. Выбор метода спленэктомии при гематологической патологии / Л.М. Душик // Медицина сьогодні і завтра. – 2015. – №2(67). – С. 94–97.
- [8] Timens W. Splenic autotransplantation and the immune system. Adequate testing required for evaluation of effect / W. Timens, R. Leemans // Ann.Surg. – 1992. – Vol. 215. – №3. – P. 256–260.
- [9] Delaitre B. Laparoscopic splenectomy versus open splenectomy: a comparative study / B. Delaitre, J. Pitre // Hepatogastroenterology. – 1997. – Vol. 44. – №13. – P. 45–49.

References

- [1] Chulkova, S. V., Stilidi, I. S., Glukhov, E. V., Grivtsova, L. Y., Nered, S. N., & Tupitsyn, N. N. (2014). Selezhenka – perifericheskij organ immunoj sistemy. Vliyanie splenektomii na immunnyj status [The spleen as a peripheral immunity organ. splenectomy effect on the immunity status]. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN*, 25(1–2), 21–25. [in Russian].
- [2] Klimanskij, V. A. (1991). Splenektomiya v gematologii: pokazaniya, opasnosti, al'ternativy khirurgicheskomu vmeshatel'stvu [Splenectomy in gematology: medical reasons, hazards, alternatives to surgical intervention]. *Terapevticheskij arkhiv*, 63(7), 14–18. [in Russian].
- [3] Khvorostov, Ye. D., Dushyk, L. M., & Cherkova, N. V. (2011). Obhruntuvannya voboru sposobu splenektomii pry zakhvoriuvanniakh systemy krovi [Substantiation of a choice of a spleenectomy method at diseases of blood system]. *Shpytalna khirurgiia*, 4, 69–71. [in Ukrainian].
- [4] Unanyan, M. K., Shabunin, A. V., Mumladze, R. B., & Melkonyan, G. G. (2015). Videolaparoskopicheskaya splenektomiya u gematologicheskikh bol'nykh v usloviyakh splenomegalii [Videolaparoscopic splenectomy in gematology patients with splenomegaly]. *Moskovskij khirurgicheskij zhurnal*, 4(44), 5–8. [in Russian].
- [5] Khvorostov, E. D., & Semenenko, I. A. (2001). Laparoskopicheskaya splenektomiya kak metod vybora v khirurgicheskom lechenii bol'nykh s zabolevaniyami sistemy krovi [Laparoscopic spleenectomy as a method of choice in surgical treatment of blood system disease patients]. *Visnyk Kharkivskoho natsionalnoho universytetu*, 523, 113–116. [in Russian].
- [6] Karagulyan, S. R., Danishyan, K. I., Shutov, S. A., & Silaev, M. A. (2017). Tekhnicheskie slozhnosti vypolneniya splenektomii pri zabolevaniyakh sistemy krovi [Technical Problems of Splenectomy in Hematological Diseases]. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*, 10(1), 101–107. [in Russian]. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-101-107.
- [7] Dushik, L. N. (2015). Vybora metoda splenektomii pri gematologicheskoy patologii [The choice of splenectomy method at hematological diseases]. *Medytsyna sodayni i zavtra*, 2(67), 94–97. [in Russian].
- [8] Timens, W., & Leemans, R. (1992). Splenic autotransplantation and the immune system. Adequate testing required for evaluation of effect. *Ann.Surg.*, 215(3), 256–260.
- [9] Delaitre, B., & Pitre, J. (1997). Laparoscopic splenectomy versus open splenectomy: a comparative study. *Hepatogastroenterology*, 44(13), 45–49.

Surgical correction of distal tibia posttraumatic deflection

I. I. Trufanov, Ye. A. Pobiel, V. V. Kosylo

State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine"

Key words:

pilon fractures,
tibia, arthrosis.

Zaporozhye

medical journal

2018; 20 (5), 668–673

DOI:

10.14739/2310-1210.

2018.5.141655

E-mail:

trufanovivan367@
gmail.com

Objective – to study the issues related to diagnostics and treatment of pilon fracture of the tibial epiphysis and individual approach to surgical correction of posttraumatic deformations of the distal tibia.

Material and methods. The treatment results of 49 patients who had suffered pilon fractures throughout 1–2 years after treatment completion were studied in the clinic of Traumatology and Orthopedic on the basis of "ZSMKH № 9". According to the AO classification patients had the following types of fractures: 43A – 7 patients, 43B – 14 and 43C – 28. The X-ray measurements characterizing the geometric shape of articular surfaces were measured. The mathematical finite element method of computer modeling was used for the study of bone and cartilaginous tissues stress distribution pattern in the ankle joint in its normal condition and in case of post-traumatic deflections.

Results. The basic pathological symptom in patients with pilon fractures of distal tibia is joint function limitation, which spreads to the sector of dorsal extension, regardless of the pilon fracture type. The joint continues to function, however movement amplitude is decreased. The most unfavorable change of distal tibia shape is valgus inclination of articular surface. This configuration change of tibial articular end requires repeated surgical correction.

Conclusions. The main task of the distal tibial epiphysis surgical correction is the weight-bearing function and axial relationships restoration and pain management. It can be concluded that selective approach to posttraumatic deformations of the distal tibia surgical correction is essential. The main indications for surgical correction are pseudarthrosis, deviations in the frontal plane of more than 10 degrees, severe joint arthrosis accompanied by pain syndrome for more than a year.

Ключові слова:

перелом пілону,
дистальний відділ
великогомілкової
кістки,
посттравматична
деформація,
псевдоартроз.

Запорізький

медичний

журнал. – 2018. –

Т. 20, № 5(110). –

С. 668–673

Хірургічна корекція посттравматичних деформацій дистального суглобового кінця великогомілкової кістки

I. I. Труфанов, Є. А. Побєл, В. В. Косило

Мета роботи – вивчити питання діагностики, лікування залишкових деформацій суглобового кінця великогомілкової кістки та диференційованого підходу до вибору методу оперативного лікування посттравматичних деформацій дистального відділу гомілки.

Матеріали та методи. У клініці травматології та ортопедії на базі КУ «ЗМБКЛ № 9» вивчили результати лікування 49 хворих, які перенесли перелом пілону, в терміни від 1 до 2 років після закінчення лікування. Деформації систематизували за ознаками порушення співвісного обертання суглобових поверхонь. Здійснили кінцево-елементне моделювання напружено-деформованого стану суглобового кінця великогомілкової та малогомілкової кістки у віддаленому періоді після травми. За класифікацією АО хворі мали такі типи переломів: 43А – 7 пацієнтів, 43В – 14, 43С – 28. Вимірювали рентгенометричні показники, що характеризують геометричну форму суглобових поверхонь. Для дослідження характеру розподілу напруження кісткової та хрящової тканин у ділянці гомілково-над'яточного суглоба в нормі та при утворюваних посттравматичних деформаціях використали метод математичного кінцево-елементного комп'ютерного моделювання.

Результати. У хворих, які перенесли перелом пілону, основним патологічним симптомом є обмеження функції суглоба, що поширюється на сектор тильного розгинання, незалежно від типу перелому. Больовий синдром у хворих, які перенесли перелом пілону, з часом зменшується, у більшості у віддалені терміни відсутній, суглоб продовжує функціонувати, але зі зменшеною амплітудою рухів. Найбільш несприятливою зміною форми дистального суглобового кінця є нахил суглобової поверхні у фронтальній площині. Ця зміна конфігурації суглобового кінця великогомілкової кістки потребувала повторної хірургічної корекції, висвітлені показання до її виконання.

Висновки. Головним завданням хірургічної корекції дистального суглобового кінця великогомілкової кістки є відновлення опороздатності, осевих взаємовідношень і подолання больового синдрому. Показання до хірургічної корекції: псевдоартроз, нахил суглобової поверхні у фронтальній площині більш ніж 10°, деформуючий артроз гомілково-над'яточного суглоба, що супроводжується больовим синдромом понад 1 рік.

Ключевые слова:

перелом пилон,
дистальный отдел
большеберцовой
кости, посттравма-
тическая деforma-
ция, псевдоартроз.

Запорожский

медицинский

журнал. – 2018. –

Т. 20, № 5(110). –

С. 668–673

Хирургическая коррекция посттравматических деформаций дистального суставного конца большеберцовой кости

И. И. Труфанов, Е. А. Побел, В. В. Косило

Цель работы – изучить вопросы диагностики, лечения остаточных деформаций суставного конца большеберцовой кости и дифференцированного подхода к выбору метода оперативного лечения посттравматических деформаций дистального отдела голени.

Материалы и методы. В клинике травматологии и ортопедии на базе КУ «ЗГМКБ № 9» изучены результаты лечения 49 больных, перенесших перелом пилон, в сроки от 1 до 2 лет после окончания лечения. Деформации систематизировали по признакам нарушения соосности вращения суставных поверхностей. Проведено конечно-элементное моделирование напряженно-деформированного состояния суставного конца большеберцовой и малоберцовой костей в отдаленном пе-

риде после травмы. Согласно классификации АО, больные имели такие типы переломов: 43А – 7 пациентов, 43В – 14, 43С – 28. Измеряли рентгенометрические показатели, характеризующие геометрическую форму суставных поверхностей. Для исследования характера распределения напряжения костной и хрящевой тканей в области голеностопного сустава в норме и при возникающих посттравматических деформациях использован метод математического конечно-элементного компьютерного моделирования.

Результаты. У больных, перенесших перелом pilon, основным патологическим симптомом является ограничение функции сустава, которое распространяется на сектор тыльного разгибания, независимо от типа перелома. Болевой синдром у больных, перенесших перелом pilon, со временем уменьшается, у большинства в отдаленные сроки отсутствует, сустав продолжает функционировать, но с уменьшенной амплитудой движений. Наиболее неблагоприятным изменением формы дистального суставного конца является наклон суставной поверхности во фронтальной плоскости. Данное изменение конфигурации суставного конца большеберцовой кости требовало повторной хирургической коррекции, названы показания к ней.

Выводы. Основной задачей хирургической коррекции дистального суставного конца большеберцовой кости является восстановление опороспособности, осевых взаимоотношений и купирование болевого синдрома. Показания к хирургической коррекции: псевдоартроз, отклонение суставной поверхности во фронтальной плоскости более 10° , деформирующий артроз голеностопного сустава, сопровождающийся болевым синдромом более 1 года.

Fractures of the distal part of the shank are a relevant topic of modern traumatology in view of the large number of unfavorable outcomes. According to the literature, residual deflections of the tibial epiphysis account for 12–20 %, persistent disability up to 6–8 % [1]. These are complex and prognostically unfavorable damages [5], requiring subsequent medical supervision by an attending doctor even after fixator removal in the long-term period [3]. According to the data of various authors, in 40 % of unsatisfactory results cases repeated surgery is required. Distal tibia in the remodeling process after fracture has undergone significant changes, causing functional consequences [2]. The aim of the study is to evaluate the types of residual ankle joint incongruence after pilon fractures and the methods of their surgical correction.

Objective

To study an individual approach to surgical correction of posttraumatic deformations of the distal tibia.

Material and methods

The treatment results of 49 patients who had suffered pilon fractures throughout 1–2 years after treatment completion were studied in the clinic of Traumatology and Orthopedic on the basis of Communal Institution "Zaporizhzhia City Multidisciplinary Clinical Hospital № 9". According to the AO classification patients had the following types of fractures: 43A – 7 patients, 43B – 14 and 43C – 28. The methods of treatment were: closed or open reduction of fragments and their fixation with a pin and wire fixator – 26 patients; open reduction of fragments and fixation with internal fixators (platinum, screws) in combination with additional external fixation – 11 patients; closed reduction of fragments using the skeletal traction system with subsequent fixation with the cylinder plaster cast – 12 patients. The X-ray measurements characterizing the geometric shape of articular surfaces were measured [2].

The mathematical finite element method of computer modeling was used for the study of bone and cartilaginous tissues stress distribution pattern in the ankle joint in its normal condition and in case of post-traumatic deflections. The model consisted of tibia and fibula bones interconnected via distal syndesmosis, bones of the foot interconnected via cartilaginous joints, the articular surface

of the tibia and fibula bones and talus was covered with a 1.5 mm layer of cartilage (in case of deflection its thickness in appropriate places was increased). Stress was considered at the axial loading and the vertical position of the tibial axis of 800 N [4].

The statistical analysis of the obtained indices was carried out using IBM SPSS Statistics 20 and Microsoft Office Excel 2003. Student's t-test was used to compare the average values and identify the influence of certain factors under the condition of distribution and in case of cluster variance equality in two individual retrievals. Achieved reliability (P) was calculated for all types of statistical analysis; the critical achieved reliability level for this research was 0.05.

Results and discussion

The amplitude of ankle joint motions. Studying this clinical sign in the long-term period after the injury (a year or more after fixator removal), we have noted that almost all patients had a certain decrease in amplitude of the ankle joint motion.

The reduced joint range of motion has been noticed in all patients, its mean values were: after fractures of type 43A – extension/flexion $16^\circ \pm 2^\circ / 0^\circ / 22^\circ \pm 3^\circ$, after fractures of type 43B – extension/flexion $9^\circ \pm 3^\circ / 0^\circ / 19^\circ \pm 2^\circ$ and type 43C – extension/flexion $6^\circ \pm 3^\circ / 0^\circ / 20^\circ \pm 2^\circ$. Decrease in the ankle joint motion depended on the incongruence type after the pilon fracture [2] and largely extended to the segment of foot extension. In the vast majority of cases, regardless of the fracture type, extension was statistically significantly decreased in comparison with plantar flexion. In addition, it has often been noted the reduced extension function after 43B and 43C fractures ($P > 0.05$).

Radiological anatomy features of ankle joint after fragments consolidation. After pilon fractures radiological anatomy of the ankle joint underwent various changes. For their systematization patients were examined using X-ray of the ankle joint, which made it possible to define the main types of the surfaces congruence abnormalities (Fig. 1).

Analyzing the above clinical and radiological manifestations, we have concluded that minor deflections of the articular surface presence in the form of "steps" up to 2 mm, remodeling occurred due to early regenerative capacity of articular cartilage surface, as a result the sliding function was retained, though in a reduced volume. The

residual deflections of the distal tibial articular surfaces after traction and minimally invasive treatment of pilon fractures with external fixation devices should be taken as a natural phenomenon, especially with the 43C fractures type.

These deflections can be systematized according to the abnormal signs in the rotational alignment of articular surfaces in the sagittal plane and on the basis of load distribution along the central and lateral (ankle) articular surfaces.

According to the literature source [2], it is seen that the most unfavorable prognostic variants are models with valgus or varus tilt of the tibial articular surface.

In the model with a valgus tilt of the tibial articular surface the stress and strain state was redistributed. The maximum value of von Mises stress in the tibial articular surface was 6.4 MPa (the model norm is 7.6 MPa). Herewith the lateral part was influenced by a less tense than the medial part. In the central part the stress state level decreased and was equal to 3.2 MPa (the model norm is 4.5 MPa).

There was an additional zone of stress concentration in the talus on the articular surface in the place of contact with the fibula. The level of stress state in it was equal to 5.3 MPa (the model norm is 2.5 MPa). Thus, the greatest changes in the stressed state occurred in the fibula. The level of stress state in it become twice higher and was 6.8 MPa (the model norm is 2.9 MPa).

An increase in the stress and strain state at the apex of external ankle led to the impingement syndrome development and, as a consequence, to the compensatory formation of osteophytes. This phenomenon can be considered as a compensatory adaptive reaction aimed at increasing the joint supporting surface in response to the tibial articular site deflection.

Analyzing the results of treatment, it has been found that majority of patients, who had the termination of fixation 3–6 months ago, complained of pain, so a relatively short time. So, 83 % of patients who complained of pain had had the bandage removed 3–6 months before and only 4 patients experienced pain for a longer time – 1 year or more.

Some authors have reported results of the type B and C fractures treatment using dynamic external fixation, assessing 71 % subjectively and 67 % objectively excellent results, despite high frequency of infections (11 %) and osteoarthritis (15 %) [8].

This fact suggests that damaged joint pain is the characteristic of early post-traumatic period and subsequently it regresses as its frequency decreases after a while. During the palpating and loading test of the ankle joint area, as a rule, painful soft tissues were localized in the corresponding zones. As a result, a relationship between the pain localization, detected by palpation, and its localization when the loading test doing has been found. This pattern manifested most frequently by the pain localization in the anterior and lateral parts of the ankle joint. For example, if during palpation of the soft tissues in the projection of the joint cleft the patient pointed to the outer surface pain, then during the loading test pain also occurred in this zone at the maximum extension foot position.

Comparing the data of clinical research and mathematical finite element method of computer modeling it can be concluded that the most unfavorable change in the distal epiphysis shape is the valgus tilt of the tibial

articular surface. This change in the configuration of the tibial epiphysis required a re-surgery.

The following clinical observation can be as an example. Patient P., a 50-year-old woman, applied to the clinic with complaints of pain in the ankle joint, localized mostly on the outer side of the ankle joint.

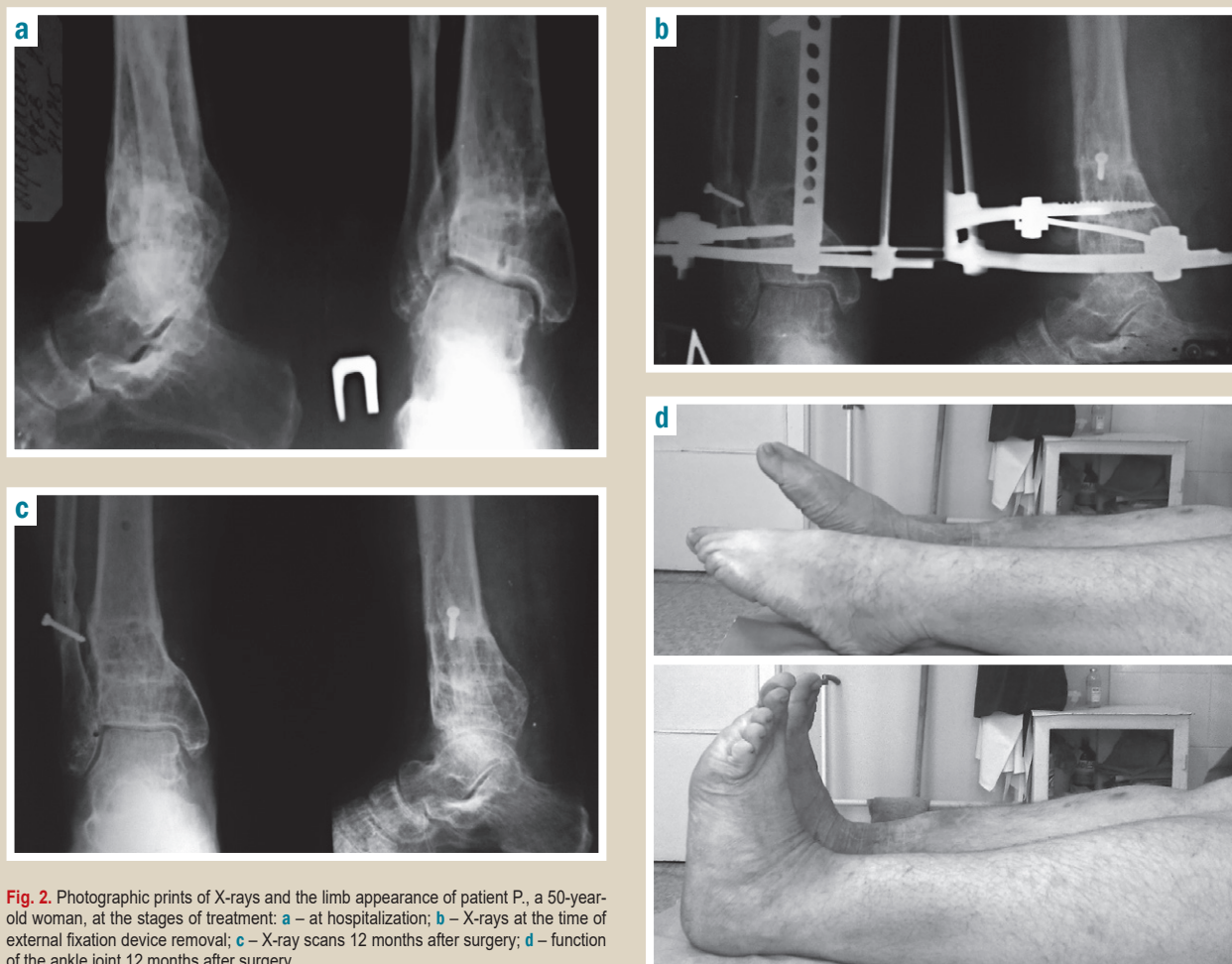
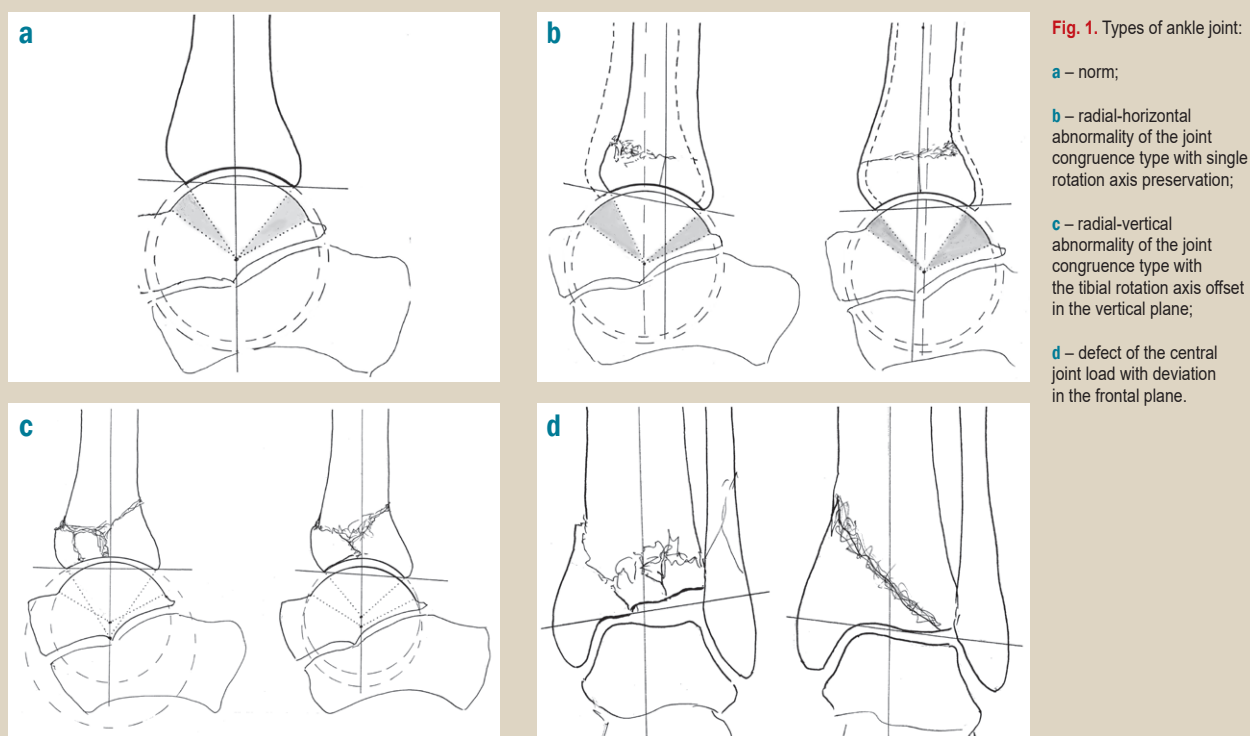
She suffered a closed splintered intraarticular fracture of the right distal tibial epimetaphys a year and a half ago and received medical treatment. A surgery was performed: an open reduction, minimally invasive osteosynthesis of the ankle bones by an external fixation device. The postoperative period course was without problems. Over the time the patient began having pain localized mainly along the external part of the joint. Analysis of the radiographs at hospitalization revealed consolidation of the fracture, the malleolar angle was 10° (m), the frontal epidiaphysis angle was 18° (n). Surgery was performed, namely: corrective osteotomy of fibula and tibia of the right ankle, fixation with external fixation device. The course of the postoperative period was without problems. External fixation device was removed 4 months after the surgery. On the examination 12 months after the surgery there were no complaints. She walked without assistive devices using. The volume of motions was 0°/0°/35° (Fig. 2). Radiological examination revealed that the joint cleft was retained, the frontal epidiaphysis angle was 2° and the malleolar angle was 12°.

Patients with pseudarthrosis of the distal tibial epiphysis constitute a special group of patients. Treatment of distal tibial nonunion with bone loss is extremely difficult [6]. Prolonged joint inactivity as a result of pseudarthrosis leads to a rapid development of arthrosis changes and its further functioning impossibility. The main assistance to these patients aims at the limb weight-bearing capability restoration. Nowadays arthrodesis is reserved only for severe articular comminution which is otherwise non-reconstructable [7].

The following clinical observation can be an example. Patient P., a 79-year-old man, applied to the clinic with complaints about pain in the ankle joint and lower third of his ankle, deflection and absence of weight-bearing function of the right lower limb (Fig. 3).

Analysis of the X-rays at hospitalization revealed pseudarthrosis of the distal tibial epiphyseal cartilage and the lower third of the fibula malunion, malleolar angle was 10° (m), the frontal epidiaphysis angle was with deviation to the 34° (n), varus deformity was found. Surgery was performed: osteoplastic arthrodesis of the ankle joint with axial relationships correction and the pseudarthrosis reconstruction with a bone flap. Tightening screws were used for fixation. The course of the postoperative period ran without problems. Immobilization was carried out with a cylinder plaster cast for 3 months. Radiological examination revealed the preservation of axial relationships, the frontal epidiaphysis angle was 5° and the bone flap remodeling.

Surgeons who are capable with techniques of internal fixation are best qualified to perform open reductions, while surgeons experienced with percutaneous fixation and hybrid external fixator application should use this method [9]. The principal aim is to avoid the ankle arthritis development, which often results in a serious functional impairment with



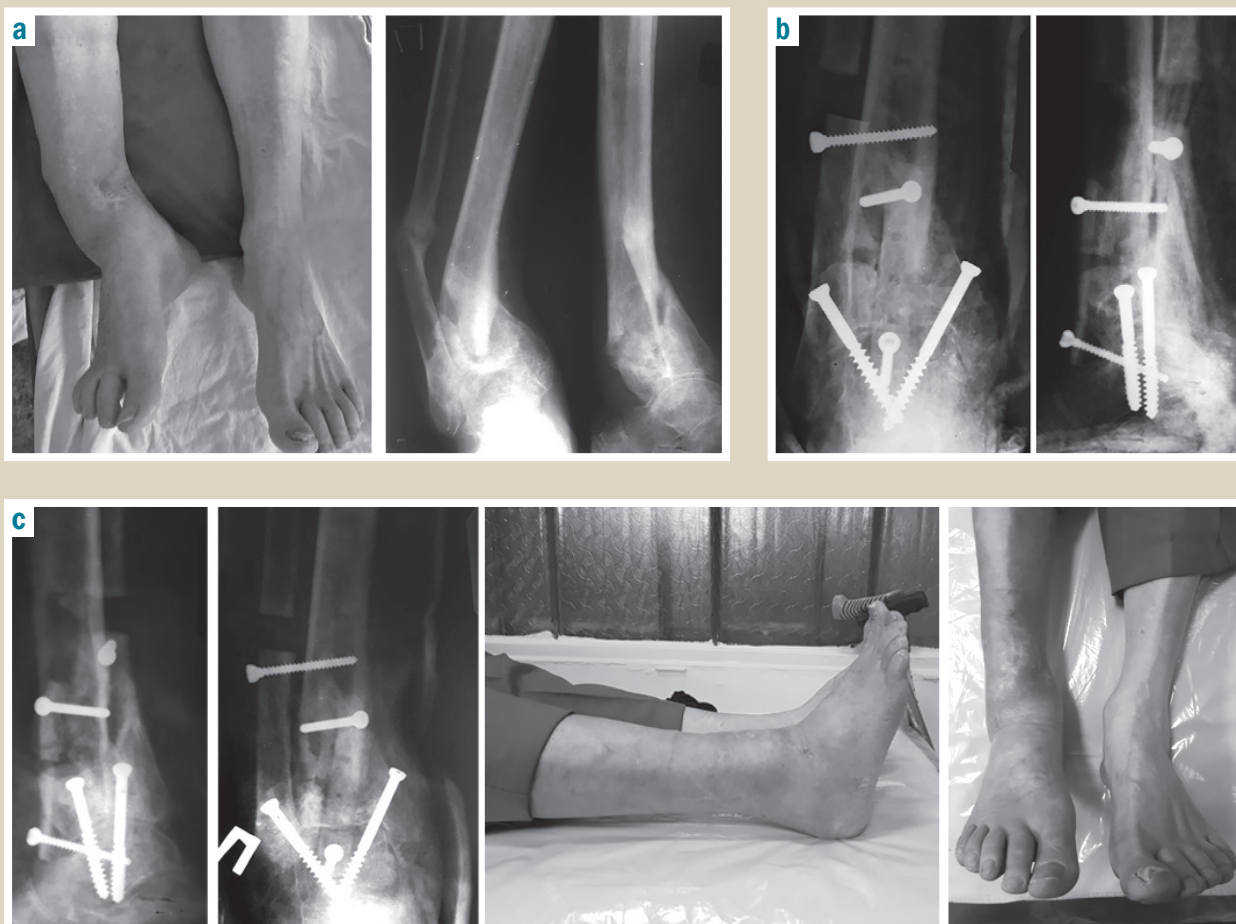


Fig. 3. Photographic prints of X-rays and the limb appearance of patient K., a 79-year-old man, at the stages of treatment: **a** – at hospitalization; **b** – X-rays after surgery; **c** – X-rays and the limb appearance 3 months later at the time of immobilization removal.

significant implications for employment following this type of the distal tibia posttraumatic deflection [10].

Therefore, it can be concluded that selective approach to surgical correction of posttraumatic deformations of the distal tibia is essential. The main indications for surgical correction are clear pseudarthrosis, deviations in the frontal plane of more than 10 degrees, pronounced joint arthrosis accompanied by pain syndrome for more than a year.

Conclusions

1. Patients who experienced a pilon fracture have the main pathological symptom such as the joint function limitation, which spreads to the extension sector, regardless of the fracture type. The pain syndrome in patients with a pilon fracture decreases over time, but the majority of patients do not have it at all after a year. The joint continues to function, but with a reduced amplitude of motions.

2. The main task of the distal tibial epiphysis surgical correction is the weight-bearing function and axial relationships restoration and pain management.

3. Clinically and biomechanically the most unfavorable type of incongruence is the articular surface of the distal tibial epimetaphysis deflection in the frontal plane, which requires repeated surgical correction.

Prospects for further scientific research consist of studying the violation or disturbance of bone regeneration on the background of the limb axis changes which would give the possibility to determine the optimal method of surgical treatment and correction of the bone tissue mineral density by medications. To clearly identify the criteria of the limb axis permissible displacement degree for the ankle joint safe functioning with minimal degenerative changes in it.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

Trufanov I. I., MD, PhD, Assistant, Department of Orthopedics and Traumatology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine".

[Pobiel Ye. A.], MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Orthopedics and Traumatology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine".

Kosylo V. V., MD, Postgraduate, Department of Orthopedics and Traumatology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine".

Відомості про авторів:

Труфанов І. І., канд. мед. наук, асистент каф. травматології та ортопедії, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Побел Є. А., д-р мед. наук, зав. каф. травматології та ортопедії, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Косило В. В., клінічний ординатор каф. травматології та ортопедії, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Сведения об авторах:

Труфанов И. И., канд. мед. наук, ассистент каф. травматологии и ортопедии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Побел Е. А., д-р мед. наук, зав. каф. травматологии и ортопедии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Косило В. В., клинический ординатор каф. травматологии и ортопедии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Надійшла до редакції / Received: 02.10.2017

Після доопрацювання / Revised: 28.12.2017

Прийнято до друку / Accepted: 12.01.2018

References

- [1] Slastinin, V. V., Klyukvin, I. Y., Filippov, O. P., & Bogolyubsky, Y. A. (2015). Vnutrisustavnye perelomy distal'nogo otdela bol'shebercovoy kosti: e'voluciya vzglyadov na khirurgicheskoe lechenie (obzor literatury) [Intra-articular fractures of the distal tibia: evolving of views on surgical treatment]. *Zhurnal im. N. V. Sklifosofskogo. Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'*, 3, 23–29 [in Russian].
- [2] Trufanov, I. I., & Mirenkov, K. V. (2013). Vidy diskongruentnosti golenostopnogo sustava posle lecheniya perelomov PILON [The Types of Incongruence Ankle Joint Post Treatment of Pilon Fractures]. *Litopys travmatologii ta ortopedii*, 1–2, 56–60. [in Russian].
- [3] Korzh, N. A., Romanenko, K. K., Goridova, L. D., & Prozorovsky, D. V. (2011). Perelomy kostej goleni na urovne distal'nogo e'pimetafiza (perelomy pilon'a) i ikh posledstviya, diagnostika i lechenie [Fractures of Distal Epimetaphysis of Tibia (Pilon Fractures) and Their Consequences, Diagnostics and Treatment]. *Travma*, 12(2), 6–10. [in Russian].
- [4] Tkachuk, N. A., Veretelnik, O. V., & Trufanov, I. I. (2009). Matematicheskoe modelirovanie povedeniya biomekhanicheskoy sistemy pri nagruzenii [Mathematical modeling of biomechanical system behavior under load]. *Visnyk NTU «KhPI». Tematychnyi vypusk «Mashynoznavstvo ta SAPR»*, 28, 106–127. [in Russian].
- [5] de Boer, P., & Metcalfe, R. (2003) Pilon fractures of the tibia. *Current Orthopaedics*, 17(3), 190–199.
- [6] Gulabi, D., Erdem, M., Cecen, G. S., Avci, C. C., Saglam, N., & Saglam, F. (2014) Ilizarov Fixator Combined With an Intramedullary Nail for Tibial Nonunions With Bone Loss: Is It Effective? *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 472(12), 3892–3901. doi: 10.1007/s11999-014-3640-8.
- [7] Hulscher, J. B., te Velde, E. A., Schuurman, A. H., Hoogendoorn, J. M., Kon, M., & van der Werken, C. (2001) Arthrodesis after osteosynthesis and infection of the ankle joint. *Injury*, 32(2), 145–152. doi: 10.1016/S0020-1383(00)00156-X.
- [8] Mitkovic, M. B., Bumbasirevic, M. Z., Lesic, A., & Golubovic, Z. (2002) Dynamic external fixation of comminuted intra-articular fractures of the distal tibia (type C pilon fractures). *Acta Orthop Belg*, 68(5), 508–514.
- [9] Tomás-Hernández, J. (2016). High-energy pilon fractures management: State of the art. *EFORT Open Reviews*, 1(10), 354–361. doi: 10.1302/2058-5241.1.000016.
- [10] Mayffrey, C., Vasario, G., Batiston, B., Lewis, C., Beazley, J., & Selicson, D. (2011) Tibial pilon fractures: a review of incidence, diagnosis, treatment, and complication. *Acta Orthoped. Belg.*, 77(4), 432–440.

Децентрация и напряженно-деформированное состояние в тазобедренном суставе при его дисплазии

И. Б. Зеленецкий¹, А. И. Корольков², З. М. Мителева², П. И. Снисаренко³

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина, ²ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов имени профессора М. И. Ситенко» НАМН Украины, г. Харьков, ³Николаевская городская больница № 3, Украина

Ключевые слова:

дисплазия тазобедренного сустава, децентрация, тазобедренный сустав.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 674–680

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.5.141536

E-mail:

zelenetivan@gmail.com

Цель работы – установить корреляцию между рентгенологическими и биомеханическими параметрами тазобедренного сустава (ТБС) при его диспластической нестабильности для изучения течения дистрофического процесса в суставе.

Материалы и методы. Исследование базируется на изучении клинических и рентгенологических данных 154 пациентов в возрасте от 2 до 13 лет с диспластической нестабильностью ТБС, у которых развитие сустава прослежено в сроки от 2 до 5 лет (189 суставов). Исследовали параметры ТБС: ацетабулярный индекс, шеечно-диафизарный угол, центрация головки бедренной кости (ГБК). Все измерения проводили только по обзорным рентгенограммам таза, без применения специальных укладок. Статистическая обработка материала проведена по методу Стьюдента. Достоверность различий между группами оценивали по t критерию для независимых выборок. С помощью метода конечных элементов изучено напряженно-деформированное состояние (НДС) в проксимальном отделе бедренной кости и вертлужной впадине (ВВп). Для моделирования распределения нагрузки использовали программу Solid Works и программу визуализации расчетов Looker (собственная разработка инженеров А. В. Яреско и С. П. Камилло отдела биомеханики ИППС им. проф. М. И. Ситенко). В качестве основной характеристики оценки НДС выбрана интенсивность напряжений (напряжение Мизеса, измеряемое в МПа).

Результаты. Исследования показали, что из трех разновидностей децентрации – соосной, разноосной со смещением центра ВВп от центра ТБС книзу и латерально, разноосной со смещением центра ВВп книзу и медиально – менее благоприятной оказалась третья. Увеличенный угол отклонения соответствовал большей ширине и интенсивности склероза субхондральной зоны ВВп, а также в большем проценте случаев наблюдали фрагментацию ГБК. Изученное НДС в ТБС показало, что децентрация в суставе – ведущий фактор, приводящий к развитию остеоартроза. Чем больше децентрация, тем значительнее интенсивность напряжений в нижней части ГБК и в верхнем крае ВВп. Так, значение интенсивности напряжений в верхней части ГБК понизилось и равнялось 2,3 МПа по сравнению с 2,5 МПа в норме, а в нижней части повысилось до 2,3 МПа, что почти в 2 раза превышает норму. На передней кромке ВВп уровень напряженного состояния достигал величины 2,3 МПа, что почти в 4 раза превышало уровень напряжений в этой области (в норме – 0,6 МПа). Увеличение кривизны ВВп не меняет характер распределения НДС, но приводит к возрастанию значения напряжений, особенно в задне-верхней части ВВп и, соответственно, в соприкасающейся с ней области ГБК.

Выводы. Смещение центра вращения ГБК перераспределяет характер НДС в ТБС по сравнению с нормой, увеличивает напряжение в ее нижней части, а также увеличивает напряженное состояние в верхнем крае ВВп. Увеличение кривизны ВВп не меняет характер распределения НДС, но приводит к возрастанию значения напряжений, особенно в задне-верхней части ВВп и, соответственно, в соприкасающейся с ней области ГБК. Децентрация элементов ТБС является ведущим этиологическим признаком его нестабильности, приводящим к последующей дистрофической трансформации. Биомеханическое моделирование децентрации в ТБС с использованием метода конечных элементов подтверждает факт сложных изменений в структурах ТБС на ранних стадиях развития патологического процесса, раскрывает понимание процесса децентрации в суставе, способствует выработке тактики ранней профилактики и лечения дистрофического процесса.

Ключові слова:

дисплазія кульшового суглоба, децентрація, кульшовий суглоб.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 674–680

Децентрація та напружено-деформований стан у кульшовому суглобі при його дисплазії

І. Б. Зеленецький, О. І. Корольков, З. М. Мітелева, П. І. Снісаренко

Мета роботи – встановити кореляцію між рентгенологічними та біомеханічними параметрами кульшового суглоба (КС) при його диспластичній нестабільності для вивчення перебігу дистрофічного процесу в суглобі.

Матеріали та методи. Дослідження базується на вивченні клінічних і рентгенологічних даних 154 пацієнтів віком від 2 до 13 років із диспластичною нестабільністю КС, у яких розвиток суглоба простежено в терміни від 2 до 5 років (189 суглобів). Досліджували параметри КС: ацетабулярний індекс, шийково-діафізарний кут, центрація голівки стегнової кістки (ГСК). Усі вимірювання виконали тільки за оглядовими рентгенограмами таза, без застосування спеціальних укладок. Статистично матеріал опрацювали за методом Стьюдента. Вірогідність відмінностей між групами оцінювали за t критерієм для незалежних вибірок. За допомогою методу кінцевих елементів вивчили напружено-деформований стан у проксимальному відділі стегнової кістки та кульшовій западині (КЗ). Для моделювання розподілу навантаження використовували програму Solid Works і програму візуалізації розрахунків Looker (власна розробка інженерів А. В. Яреско і С. П. Каміло відділу біомеханіки ІПХС ім. проф. М. І. Ситенка). Як основну характеристику оцінювання напружено-деформованого стану обрали інтенсивність напружень (напруження Мизеса, що вимірюється у МПа).

Результати. Дослідження показали, що з трьох різновидів децентрації – соосної, різноосної зі зміщенням центру КЗ від центру КС донизу та латерально, різноосної зі зміщенням центру КЗ донизу і медіально – менш сприятливою виявилася третя. Збільшений кут відхилення відповідав більшій ширині та інтенсивності склерозу в субхондральній зоні КЗ, а також у більшій кількості випадків спостерігали фрагментацію ГСК. Вивчене НДС у КС показало, що децентрація в суглобі є провідним фактором, що призводить до розвитку остеоартрозу. Чим більше децентрація, тим більша інтенсивність напружень у нижній частині ГСК і у верхньому краю КЗ. Так, значення інтенсивності напружень у верхній частині ГБК знизилася та дорівнювала

2,3 МПа порівняно з 2,5 МПа в нормі, а в нижній частині підвищилася до 2,3 МПа, що майже вдвічі перевищувало норму. На передній краї КЗ рівень напруженого стану досягав величини 2,3 МПа, що майже вчетверо перевищувало рівень напружень у цій ділянці (в нормі – 0,6 МПа). Збільшення кривини КЗ не змінює характер розподілу НДС, але призводить до зростання значення напруження, особливо в задньо-верхній частині КЗ і, відповідно, в сусідній із нею ділянці ГСК.

Висновки. Зміщення центру обертання ГСК перерозподіляє характер НДС у КС порівняно з нормою, збільшує напруження в її нижній частині, а також збільшує напружений стан у верхньому краї КЗ. Збільшення кривини КЗ не змінює характер розподілу НДС, але призводить до зростання значення напруження, особливо в задньо-верхній частині КЗ і, відповідно, у сусідній з нею ділянці ГСК. Децентрація елементів КС є провідною етіологічною ознакою його нестабільності, що призводить до наступної дистрофічної трансформації суглоба. Біомеханічне моделювання децентрації у КС із використанням методу кінцевих елементів підтверджує факт складних змін у структурах КС на ранніх стадіях розвитку патологічного процесу, розкриває розуміння процесу децентрації в суглобі, сприяє виробленню тактики ранньої профілактики та лікування дистрофічного процесу.

Decentration and stress and strain state in hip joint of patients with dysplasia of the hip

I. B. Zelenetskyi, O. I. Korolkov, Z. M. Mitelova, P. I. Snisarenko

Purpose of the study: to find a correlation between radiological and biomechanical parameters of a hip joint (HJ) in case of dysplastic instability for dystrophic process in the joint study.

Materials and methods. Clinical and radiological data of 154 patients aged from 2 to 13 years with dysplastic instability of a HJ the development of which was being observed from 2 to 5 years (189 joints) were studied. The following parameters of a HJ were determined: acetabular index, cervico-diaphyseal angle, centration of the femoral head. All the measurements were performed by plain pelvis radiographs without special positioning the patient. The stress and strain state in the acetabulum and proximal part of the femur was studied using the finite element method. The stress intensity (stress of von Mises, measured in MPa) was chosen as a basic characteristic, which is one of the most informative one for the stress and strain state evaluation.

Results. The study has shown that of the three types of decentration such as coaxial, non-coaxial with downward and lateral acetabular center displacement from a HJ center, non-coaxial with downward and medial acetabular center displacement, the last-mentioned has turned out to be less favorable. Moreover, an increased angle of deviation corresponded to greater width and sclerosis intensity of a HJ subchondral surface and also fragmentation of the femoral head was observed in the majority of cases. Studied stress and strain state in a HJ has revealed that decentration in a joint is a key factor, which leads to osteoarthritis development. The large decentration, the more severe stress intensity at the lower part of the femoral head and at the upper border of the acetabulum was. Thus, the value of stress intensity at the upper part of the femoral head decreased and was 2.3 MPa comparing with the normal one 2.5 MPa; at the lower part it increased to 2.3 MPa, that was twice higher than the normal one. On the front edge of the acetabulum the stress state level was about 2.3 MPa, which was almost four times more than the normal one (0.6 MPa) in this region. Increase in acetabulum curvature didn't change the pattern of stress and strain state distribution, but it led to increase in strain level especially at the posterior superior part of the acetabulum and, respectively, at the contact region of the femoral head.

Conclusions. The femoral head rotational center shift changes the pattern of stress and strain state distribution in a HJ in comparison with the norms, increases the stress at its lower part and also increases stress state at the upper acetabular edge. Increase in acetabulum curvature doesn't change the pattern of stress and strain state distribution, but it leads to increase in strain level especially at the acetabular posterior superior part and, respectively, at the contact region of the femoral head. Decentration of HJ elements is the main etiological factor of its instability leading to the further dystrophic transformation of the joint. Biomechanical modeling of decentration in a HJ using the finite element method has proved the fact of complex changes in HJ structures at the early stages of the pathological process development, revealed understanding of the decentration process in a joint, contributed to working out the dystrophic process early prevention and treatment tactics.

Key words:

hip dislocation, decentration, hip join.

Zaporozhye

medical journal

2018; 20 (5), 674–680

Децентрация головки бедренной кости (ГБК) и напряженно-деформированное состояние (НДС) в тазобедренном суставе (ТБС) практически не подвергаются самокоррекции, а прогрессируют, как и сам процесс [1–4]. При этом в него вовлекаются и другие уже имеющиеся диспластические изменения компонентов ТБС [5,6]. В связи с этим более детально изучили децентрацию НДС в ТБС. Они в непосредственной взаимосвязи со всеми диспластическими параметрами ТБС ведут к развитию дистрофического процесса [7,8].

Цель работы

Установить корреляцию между рентгенологическими и биомеханическими параметрами ТБС при его диспластической нестабильности для изучения течения дистрофического процесса в суставе.

Материалы и методы исследования

В основе исследования – изучение клинических и рентгенологических данных 154 пациентов в возрасте от 2 до 13 лет с диспластической нестабильностью ТБС, у которых развитие сустава прослежено в сроки от 2 до 5 лет (189 суставов).

Исследовали параметры ТБС: ацетабулярный индекс (АИ), шеечно-диафизарный угол (ШДУ), центрация ГБК. Все измерения проводили только по обзорным рентгенограммам таза, без применения специальных укладок.

Цифровой материал, полученный в результате клинических исследований и во всех сериях экспериментов, систематизирован. Оценивали характер распределения данных и, соответственно, статистическая обработка материала проведена по методу Стьюдента. Достоверность различий между группами оценивали по t

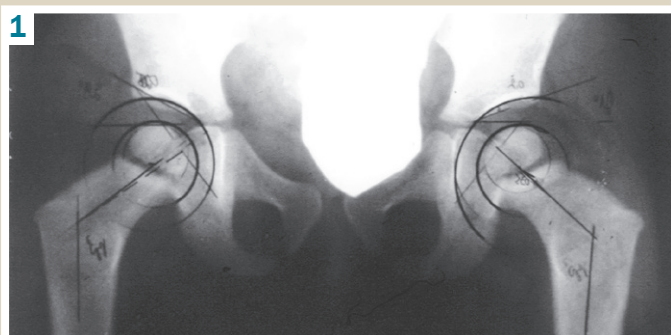


Рис. 1. Схема соосной децентрации – центр ГБК (А) и центр ВВп (Б) лежат на оси шейки бедра, но разделены некоторым расстоянием.

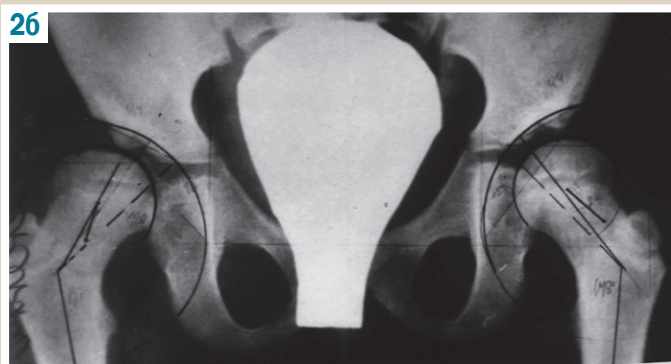
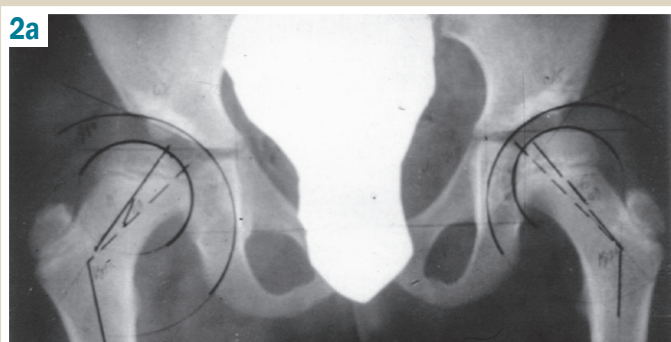


Рис. 2. Схемы двух видов разноосной децентрации: а: центр ВВп (Б) отклоняется от центра ГБК (А) книзу и латерально; б: центр ВВп (Б) отклоняется от центра ГБК (А) книзу и медиально.

критерию для независимых выборок. С помощью метода конечных элементов изучено НДС в проксимальном отделе бедренной кости (ПОБК) и вертлужной впадине (ВВп). В качестве основной характеристики оценки НДС выбрана интенсивность напряжений (напряжение Мизеса, измеряемое в МПа), которая является наиболее информативной. Для моделирования распределения нагрузки в вертлужной впадине использовали программу конечно-элементного моделирования (КЭМ Solid Works) и программу визуализации расчетов Looker (собственная разработка инженеров А. В. Яреско и С. П. Камило отдела биомеханики ИППС им. проф. М. И. Ситенко).

Результаты и их обсуждение

В нормально развивающемся ТБС центры ГБК и ВВп должны совпадать (соосность центров вращения сочленяющихся пар).

Анализ изменяющихся в динамике параметров развития тазобедренного сустава показал, что децентрация в суставе может быть трех видов:

- соосная, когда центр ГБК и центр ВВп лежат на одной оси, совпадающей с осью шейки бедренной кости (или почти на ней), но разделены некоторым расстоянием (рис. 1);
- разноосная с отклонением центра ВВп от центра ГБК книзу и латерально (рис. 2а);
- разноосная с отклонением центра ВВп от центра ГБК книзу и медиально (рис. 2б).

В зависимости от вида децентрации все исследованные случаи разделены на 4 группы: 1 – центрация не нарушена, 2 – децентрация соосная, 3 – децентрация с отклонением центра ВВп книзу и латерально, 4 – децентрация с отклонением центра ВВп книзу и медиально (табл. 1). В зависимости от величины расстояния между центрами ГБК и ВВп различали 4 степени децентрации: до 5 мм – I ст., 5–8 мм – II ст., 8–11 мм – III ст., более 11 мм – IV ст.

Как показал анализ рентгенологических данных, наилучшие условия для нормального развития ТБС отмечены в 1 группе – с полной центрацией ГБК. При этом субхондральный склероз «крыши» ВВп не превышал цифры, характерные для соответствующего возраста (табл. 2).

Таблица 1. Распределение по видам децентрации головки бедренной кости и по полу

Группа	Вид центрации	Количество больных	Пол М	Пол Ж	Количество суставов
1	Центрация не нарушена	12	5	7	18
2	Децентрация соосная	58	16	42	72
3	Децентрация с отклонением центра ВВп книзу и латерально	39	15	24	49
4	Децентрация с отклонением центра ВВп книзу и медиально	45	18	27	50
Всего		154	54	100	189

Таблица 2. Ширина субхондральной зоны вертлужной впадины в 1 группе

Возраст, годы	Субхондральная зона, мм	Количество суставов	Процент к итогу
2–4	до 2,0	5	28
4–7	до 3,6	9	50
7–9	до 4,0	2	11
9–12	до 5,0	2	11
Всего		18	100

Соосная децетрация (2 группа) является более благоприятной, так как у 14,0 % детей со временем наблюдали переход к полной центрации, а у 37,5 % субхондральный склероз «крыши» ВВп не превышал пределы нормы.

Однако благоприятное течение соосной децетрации зависело от расстояния между центрами ГБК и ВВп, поскольку, начиная с расстояния между центрами в 5 мм и больше, ширина субхондральной зоны вертлужной впадины со временем увеличивалась. Кроме того, при увеличении расстояния между центрами увеличивалось и количество суставов с изменениями ГБК в виде уплощения ее и перестройки структуры. Этот процесс начинался с расстояния между центрами ГБК и ВВп в 5 мм (4,1 % больных), увеличиваясь до 11 мм у 9,7 % больных. Следует от-

метить, что сопутствующей причиной таких нарушений формы и структуры ГБК было увеличение ШДУ и угла антеверсии.

Разноосная децетрация приводила к более выраженным нарушениям параметров ТБС, которые преобладали в 4 группе.

Так, в 3 группе (табл. 1) не наблюдали децетрацию более 11 мм (III степень), а в 4 группе расстояние между центрами ГБК и ВВп в 12–18 мм (IV степень) отмечено у 24 % больных; уплощение и перестройка структуры головки бедра в 3 группе имела место у 18 % больных, а в 4 группе – 54 %.

Таким образом, из всех видов децетрации самой благоприятной является соосная с расстоянием между центрами до 5 мм. Начиная с 5–6 мм увеличивается склероз «крыши» ВВп, а в некоторых случаях

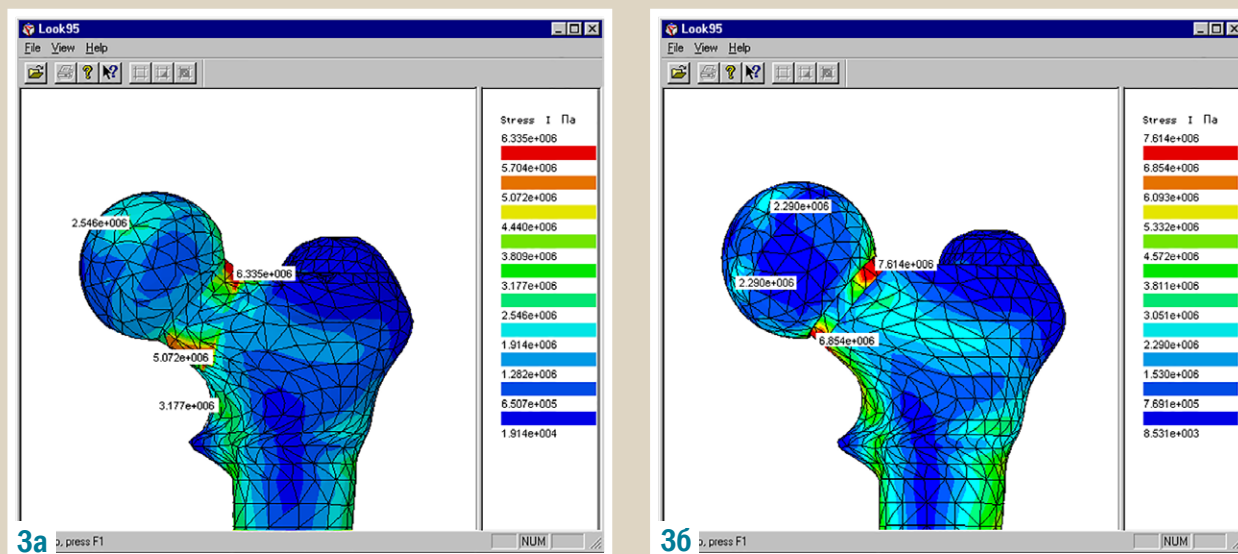


Рис. 3. Сравнительное распределение нагрузки для ГБК: а: в норме; б: в случае децетрации 5 мм (угол Виберга = 15°).

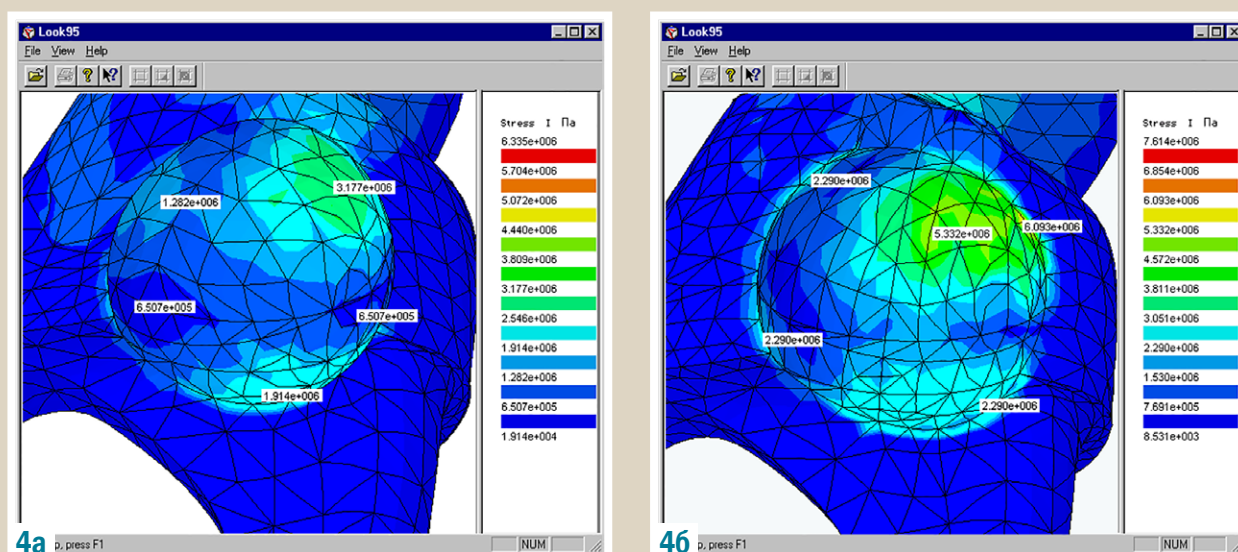


Рис. 4. Сравнительное распределение нагрузки в вертлужной впадине: а: в норме; б: в случае децетрации 5 мм (угол Виберга = 15°).

наблюдалось и уплощение ГБК (преимущественно в ее медиальном отделе). В этих же случаях отмечены большие величины ШДУ и антегортсии (145° и 45° и выше соответственно).

При разноосной децентрации менее благоприятной являлась та, при которой центр ВВп смещался книзу и медиально от центра ГБК. При этом больший угол отклонения соответствовал большей ширине и интенсивности субхондральной зоны склероза «крыши» вертлужной впадины, а также в большем проценте случаев наблюдали фрагментацию ГБК.

Одно из разнообразных отклонений в диспластически измененном ТБС, ведущих к патологии нагружения и приводящих к развитию остеоартроза, – децентрация. Этот признак позволяет наглядно отразить не всегда уловимые нарушения других параметров в их совокуп-

ности, например, незначительное уплощение ВВп, незначительный внутрисуставный сдвиг (подвывих бедра), антегортсию (которая далеко не всегда проявляется). Иначе говоря, признак децентрации в суставе, по нашему мнению, может быть интегрирующим элементом в развитии патологического процесса.

Представленная классификация различных видов децентрации в ТБС и ее степеней впервые позволяет не заниматься скрупулезным анализом отклонений от нормы тех или иных параметров, а сразу же предположить, что его развитие имеет тенденцию к нормализации (соосная децентрация I степени или разноосная с небольшим углом отклонения), либо ожидать развития квазипатической стадии остеоартроза с переходом в коксартроз (соосная децентрация II–III степени и разноосная с большим углом отклонения).

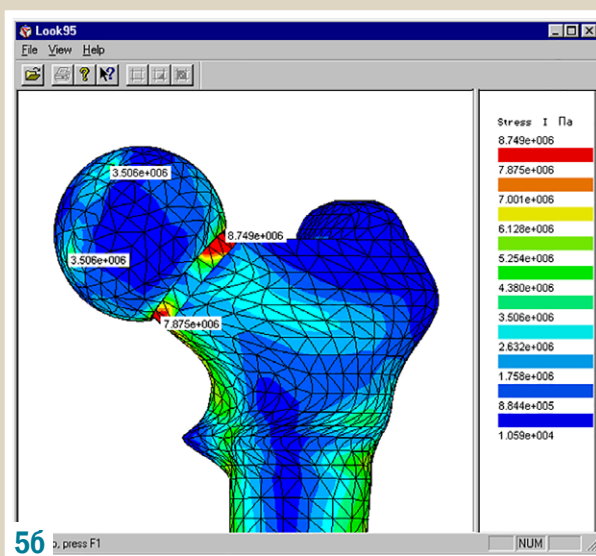
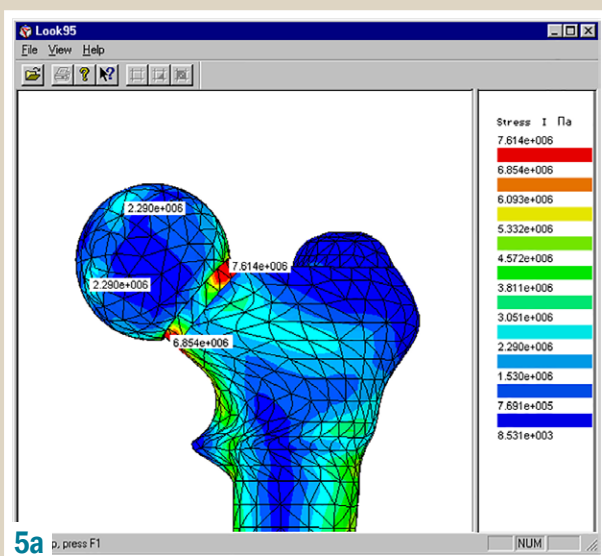


Рис. 5. Сравнительное распределение нагрузки для ПОБК: а: в норме; б: в случае децентрации 10 мм (угол Виберга = 10°).

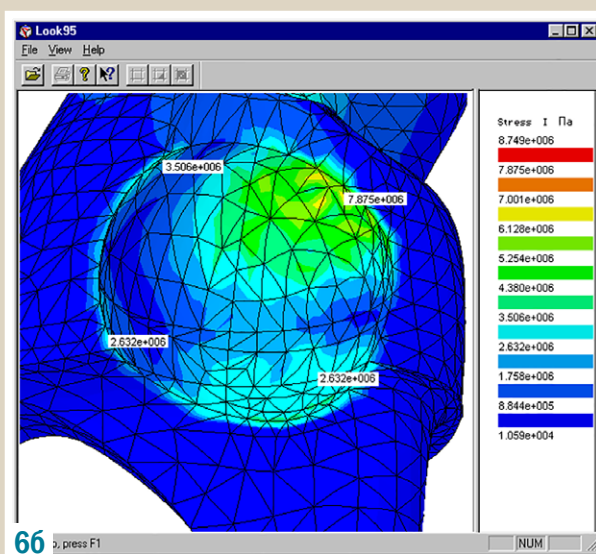
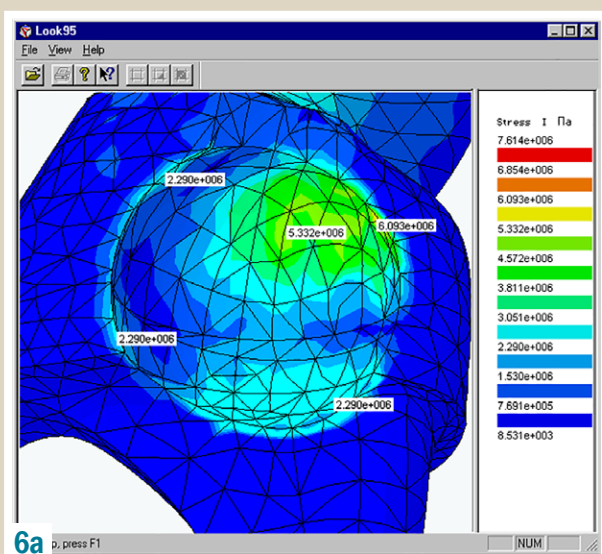


Рис. 6. Сравнительное распределение нагрузки в вертлужной впадине: а: в норме; б: в случае децентрации 10 мм (угол Виберга = 10°).

Целью дальнейшего исследования был анализ НДС в ТБС в случае, когда нарушение нормальной механической функции ТБС происходило вследствие того, что ГБК и ВВп имеют разные радиусы, соответственно, происходит несовпадение центров вращения головки и вертлужной впадины. При таком размещении ГБК происходит перераспределение мышечных усилий.

Проведено исследование НДС для двух вариантов модели. В первом варианте учтена латерализация ГБК на 5 мм и уменьшение угла Виберга (угол А) до 15°, при этом предполагалось, что ГБК не сместилась в вертикальном направлении ВВп.

Изменение распределения напряженного состояния произошло в основном в головке бедренной кости. Появилась зона локализации напряжений в нижне-передней части головки бедренной кости, т. е. произошло их перераспределение. Так, значение интенсивности напряжений в верхней части головки бедренной кости понизилось и равнялось 2,3 МПа по сравнению с 2,5 МПа в норме, а в нижней части повысилось до 2,3 МПа, что почти в 2 раза превышает норму (рис. 3 а, б).

Также изменился характер распределения и величины напряжений в вертлужной впадине. Значение интенсивности напряжений достигает 6,1 МПа (в норме – 3,2 МПа), уровень напряжений на передней кромке ВВп в ее нижней части достигает величины 2,3 МПа, что почти в 4 раза превышает уровень напряжений в этой области (в норме – 0,6 МПа) (рис. 4 а, б).

Во втором варианте расчета внутрисуставной сдвиг ГБК в латеральную сторону составлял 10 мм и, соответственно, уменьшился угол Виберга до 10°.

Характер распределения НДС в проксимальном отделе бедренной кости при несовпадении центров вращения (угол А = 10°) головки бедренной кости и вертлужной впадины не изменился по сравнению с предыдущим расчетом, а уровень напряженного состояния повысился. Так, значение интенсивности напряжений как в верхней, так и в нижней части головки бедренной кости повысилось до 3,5 МПа по сравнению с нормальным значением в этой области, равным 2,3 МПа (рис. 5 а, б).

Характер распределения НДС в вертлужной впадине для угла Виберга 10° показал, что максимальное значение интенсивности напряжений достигает 7,9 МПа. Уровень напряжений на передней кромке вертлужной впадины в ее нижней части достигает величины 2,6 МПа (рис. 6 а, б).

Из проведенных расчетов можно сделать вывод: смещение центра вращения ГБК несколько меняет характер распределения НДС в ТБС по сравнению с нормой. Происходит перераспределение напряжений в ГБК (увеличение напряжений в ее нижней части), а также увеличение напряженного состояния на верхнем крае ВВп. Увеличение кривизны ВВп не меняет характер распределения НДС, но приводит к возрастанию значения напряжений, особенно в задне-верхней части ВВп и, соответственно, в соприкасающейся с ней области ГБК.

Можно также полагать, что, поскольку кость является первично напряженной структурой, диспластические изменения вызывают (в той или иной степени) нарушения НДС в ТБС в целом. Этот факт подтверждает

запоздавшее появление ядер окостенения в подвздошной и ГБК, в последующем – диспропорцию головки и впадины, пространственную дезориентацию. Таким образом, подтверждается прямая зависимость между архитектурой кости и напряжением в ней с вовлечением в процесс мягкотканых образований.

Выводы

1. Смещение центра вращения ГБК перераспределяет характер НДС в ТБС по сравнению с нормой, увеличивает напряжение в ее нижней части, а также увеличивает напряженное состояние в верхнем крае ВВп.
2. Увеличение кривизны вертлужной впадины не меняет характер распределения НДС, но приводит к возрастанию значения напряжений, особенно в задне-верхней части ВВп и, соответственно, в соприкасающейся с ней области ГБК.

3. Децентрация элементов ТБС является ведущим этиологическим признаком его нестабильности, приводящим к последующей дистрофической трансформации сустава.

4. Биомеханическое моделирование децентрации в ТБС с использованием метода конечных элементов подтверждает факт сложных изменений в структурах ТБС на ранних стадиях развития патологического процесса, раскрывает понимание процесса децентрации в суставе, способствует выработке тактики ранней профилактики и лечения дистрофического процесса.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Сведения об авторах:

Зеленецкий И. Б., д-р мед. наук, профессор каф. травматологии, анестезиологии и военной хирургии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина.

Корольков А. И., д-р мед. наук, зав. научно-организационным отделом, ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов имени профессора М. И. Ситенко НАМН Украины», г. Харьков, Украина.

Мителева З. М., д-р мед. наук, старший научный сотрудник, ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов имени профессора М. И. Ситенко НАМН Украины», г. Харьков, Украина. Снисаренко П. И., канд. мед. наук, доцент, ординатор травматологического отделения, Николаевская городская больница № 3, Украина.

Відомості про авторів:

Зеленецький І. Б., д-р мед. наук, професор каф. травматології, анестезіології та військової хірургії, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

Корольков О. І., д-р мед. наук, зав. науково-організаційного відділу, ДУ «Інститут патології хребта і суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України», м. Харків, Україна.

Мітелева З. М., д-р мед. наук, старший науковий співробітник, ДУ «Інститут патології хребта і суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України», м. Харків, Україна. Снісаренко П. І., канд. мед. наук, доцент, ординатор травматологічного відділення, Миколаївська міська лікарня № 3, Україна.

Information about authors:

Zelenetskyi I. B., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Traumatology, Anesthesiology and Military Surgery, Kharkiv Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine.

Korolkov O. I., MD, PhD, DSc, Head of the Scientific and Organizational Department, Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkov, Ukraine.
 Mitelova Z. M., MD, PhD, DSc, Senior Scientific Researcher, Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkov, Ukraine.
 Snisarenko P. I., MD, PhD, Associate Professor, Resident Doctor, Department of Traumatology, Mykolaiv City Hospital № 3, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 12.12.2017

Після доопрацювання / Revised: 10.01.2018

Прийнято до друку / Accepted: 17.01.2018

Список літератури

- [1] Децентрация сустава как предпосылка развития коксартроза у детей / Ю.Т. Киношенко, О.А. Шевцова, Е.Г. Андриевская, и др. // Ортопедия, травматология и протезирование. – 200. – №3. – С. 13–16.
- [2] Analysis of a radiographic assessment method of acetabular cover in developmental dysplasia of the hip / H. Omeroglu, H. Agus, A. Bicimogly, Y. Tummer // Arch. Orthop. Trauma Surg. – 2002. – Vol. 122. – Issue 6. – P. 334–337.
- [3] Корольков А.И. Значение децентрации в биомеханике тазобедренного сустава (математическое моделирование) / А.И. Корольков, И.В. Лапонин // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – №2. – С. 49–54.
- [4] Zelenetsky I. Problema maladiilor displazice ale șoldului la copii cu predispoziție ereditară / I. Zelenetsky // Sănătate publică, economie și Management in Medicină. – 2012. – №3(42). – P. 125–129.
- [5] Корольков О.И. Проблема патології кульшових суглобів у дітей з позиції концепції захворювань суглобів, зумовлених спадковою схильністю / О.И. Корольков, С.Д. Шевченко // Проблемні питання в лікуванні підлітків із патологією суглобів запального та дегенеративного характеру : матеріали наукового симпозіуму (м. Харків, 14 травня 2009 р.). – Х., 2009. – С. 54–60.
- [6] Корольков О.И. Рецидивы врожденного вывиха та підвивиху стегна : дисертація на здобуття наукового ступеня д.мед.н. / О.И. Корольков. – Х., 2011. – 35 с.
- [7] Корж А.А. Дисплазия сустава – диспластический артроз (концептуальная модель этиологии и патогенеза) / А.А. Корж, Б.И. Сименач, З.М. Мителева // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1987. – №6. – С. 1–7.
- [8] Зеленецький І.Б. Диспластичні синдроми кульшового суглоба у дітей, зумовлені спадковою схильністю (генезис, діагностично-лікувальна тактика) : автореф. дисертації. на здобуття наукового ступеня д.мед.н. / І.Б. Зеленецький. – Х., 2015. – 38 с.

References

- [1] Kinoshenko, Yu. T., Shevcova, O. A. Andrievskaya, E. G., Korol'kov, A. Y., & Miteleva, Z. M. (2000). Decentraciya sustava kak predposylka razvitiya koksartroza u detej [Decentralization of the joint as a prerequisite for the development of coxarthrosis in children]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie*, 3, 13–16 [in Russian].
- [2] Omeroglu, H., Agus, H., Bicimogly, A., & Tummer Y. (2002) Analysis of a radiographic assessment method of acetabular cover in developmental dysplasia of the hip. *Arch. Orthop. Trauma Surg*, 122(6), 334–337. doi: 10.1007/s00402-001-0376-1.
- [3] Korol'kov, A. I., & Laponin, I. V. (2006). Znachenie decentracii v biomekhanike tazobedrennogo sustava (matematicheskoe modelirovanie) [The value of decentration in biomechanics of the hip joint (mathematical modeling)] *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie*, 2, 49–54. [in Russian].
- [4] Zelenetsky, I. (2012) Problema maladiilor displazice ale șoldului la copii cu predispoziție ereditară [The problem of dysplastic diseases of hip joint in children with hereditary predisposition] *Sănătate publică, economie și Management in Medicină*, 3(42), 125–129. [in Romanian].
- [5] Korol'kov, O. I., & Shevchenko, S. D. (2009) Problema patolohii kulshovykh suhlobiv u ditei z pozytsii kontseptsii zakhvoriuvan suhlobiv, zumovlenykh spadkovoio skhynnistiu [The problem of pathology of hip joints in children from the standpoint of the concept of diseases of the joints, due to hereditary predisposition]. *Problemnii pytannia v likuvanni pidlitkiv iz patolohiieu suhlobiv zapalnoho ta deheterativnoho kharakteru* Proceedings of the Scientific Symposium, (pp. 54–60). Kharkiv. [in Ukrainian].

- [6] Korolkov, O. I. (2011) *Retsydyvy urodzhenoho vyvikhу ta pidvyvikhу stehna* (Dis... dokt. med. nauk). [Relapses of the congenital dislocation and subluxation of the thigh. Dr. med. sci. diss.]. Kharkiv [in Ukrainian].
- [7] Korzh, A. A., Symenach, B. I., & Miteleva, Z. M. (1987) Displaziya sustava – displasticheskiy artroz (konceptual'naya model' e'tiologii i patogeneza) [Dysplasia of the joint – dysplastic arthrosis (conceptual model of etiology and pathogenesis)]. *Ortopediya, travmatolohiya i protezirovanie*, 6, 1–7 [in Russian].
- [8] Zelenetskyi, I. B. (2015) *Dysplastichni syndromy kulshovoho suhloba u ditei, zumovleni spadkovoio skhynnistiu (henezys, diahnostychno-likuvalna taktyka)* (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Dysplastic syndromes of the hip joint in children, with hereditary predisposition (genesis, diagnostic and treatment tactics). Dr. med. sci. diss.]. Kharkiv. [in Ukrainian].

Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения невынашивания при многоплодной беременности

В. И. Бойко, И. Н. Никитина, А. Б. Сухарев, Н. В. Калашник

Сумский государственный университет, Украина

Цель работы – сравнительная оценка эффективности различных методов лечения невынашивания при многоплодной беременности с учетом состояния шейки матки.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 62 беременные с дихориальными двойнями. Изучены общий, соматический, акушерско-гинекологический анамнезы, течение беременности, родов, состояние новорожденных. Всем женщинам на протяжении беременности проводили трансвагинальную цервикометрию. Определяли длину шейки матки и форму внутреннего зева.

Результаты. Для шейки матки у женщин с неосложненным течением беременности характерно сокращение длины с $43,2 \pm 3,9$ мм до $38,2 \pm 4,0$ мм до 20 недели, с $37,7 \pm 4,1$ мм до $30,2 \pm 3,9$ мм до 30 недели, до $21,1 \pm 3,1$ мм к 37 неделе. В сроке 25–27 недель отмечено появление V-образного открытия маточного зева у половины женщин, которое оставалось до конца гестации. Укорочение шейки матки наиболее выражено у пациенток с угрозой прерывания беременности, которым проведена только токолитическая терапия. Во 2 триместре наблюдали V- или U-образное раскрытие цервикального канала. В сроке 34–36 недель длина шейки матки была достоверно короче, чем при неосложненном течении беременности. У беременных группы риска, которым установлен акушерский пессарий, наблюдали уменьшение длины шейки матки, которое сходно с темпами ее укорочения при неосложненной многоплодной беременности. При наличии пессария состояние шейки матки перед родами достоверно не отличалось от состояния шейки матки с нормальным течением многоплодной беременности. Кроме того, не наблюдали значительную разницу в особенностях родоразрешения, показателях перинатальных потерь и состоянии новорожденных.

Выводы. У беременных с неосложненным течением многоплодной беременности отмечено уменьшение длины шейки матки по мере увеличения срока гестации. У беременных с угрозой прерывания беременности, которым проведена токолитическая терапия, шейка матки была наиболее укорочена. В поздние сроки гестации наблюдали V- и U-образные формы изменения внутреннего зева. Изменения шейки матки после постановки акушерского пессария сходны с изменениями при неосложненном течении беременности.

Ключевые слова:

многоплодная беременность, невынашивание беременности, токолиз, акушерский пессарий.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 681–686

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.5.141803

E-mail: zalivna7308@gmail.com

Порівняльне оцінювання ефективності різних методів лікування невиношування при багатоплідній вагітності

В. І. Бойко, І. М. Нікітіна, А. Б. Сухарев, Н. В. Калашник

Мета роботи – порівняльне оцінювання ефективності різних методів лікування невиношування при багатоплідній вагітності з урахуванням стану шийки матки.

Матеріали та методи. Під наглядом перебували 62 вагітні з дихоріальними двійнятами. Вивчили загальний, соматичний та акушерсько-гінекологічний анамнези, перебіг вагітності, пологів і стан новонароджених. Усім жінкам протягом вагітності виконували трансвагінальну цервикометрію. Визначали довжину шийки матки та форму внутрішнього зіву.

Результати. Для шийки матки в жінок із неускладненим перебігом вагітності характерне вкорочення її довжини з $43,2 \pm 3,9$ мм до $38,2 \pm 4,0$ мм до 20 тижня, з $37,7 \pm 4,1$ мм до $30,2 \pm 3,9$ мм до 30 тижня, до $21,1 \pm 3,1$ мм до 37 тижня. У терміні 25–27 тижнів відзначали появу V-подібного відкриття маткового зіву в половини жінок, яке залишалося до кінця гестації. Укорочення шийки матки було найзначніше в пацієнток із загрозою переривання вагітності, які отримували тільки токолітичну терапію. У 2 триместрі виявляли V- або U-подібне розкриття цервікального каналу. У терміні 34–36 тижнів довжина шийки матки була вірогідно коротша, ніж при неускладненому перебігу вагітності. У вагітних групи ризику, яким встановлений акушерський пессарій, виявляли зменшення довжини шийки матки, яке було схожим із темпами її вкорочення при неускладненій багатоплідній вагітності. Стан шийки за наявності пессарія перед пологамі вірогідно не відрізнявся від стану шийки матки з нормальним перебігом багатоплідної вагітності.

Висновки. У вагітних із неускладненим перебігом багатоплідної вагітності виявили зменшення довжини шийки матки зі збільшенням терміну гестації. У кінці вагітності внутрішній зів набував переважно Y-подібну форму. У вагітних із загрозою переривання вагітності, які отримували токолітичну терапію, шийка матки була найбільш укорочена. У пізні терміни гестації спостерігали V- та U-подібні форми внутрішнього зіву. Зміни шийки матки після встановлення акушерського пессарію схожі зі змінами при неускладненому перебігу вагітності.

Ключові слова:

багатоплідна вагітність, невиношування вагітності, токоліз, акушерський пессарій.

Запорожський медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 681–686

Comparative assessment of various methods of miscarriage treatment efficacy in multifetal pregnancy

V. I. Boiko, I. M. Nikitina, A. B. Sukhariev, N. V. Kalashnyk

Aim. Comparative assessment of various methods of miscarriage treatment efficacy in multifetal pregnancy taking into account the cervical remodeling.

Key words:

multiple pregnancy, miscarriage, tocolysis, pessaries.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (5), 681–686

Materials and methods. 62 pregnant women with dichorionic twins were observed. The general, somatic, obstetric-gynecological anamnesis, the pregnancy and childbirth course and the state of newborns were studied. All women underwent transvaginal cervicometry throughout the pregnancy. The cervical length and the shape of internal cervical os were determined.

Results. In women with uncomplicated pregnancy cervical length was shortened from 43.2 ± 3.9 mm to 38.2 ± 4.0 mm up to 20 weeks' gestation, from 37.7 ± 4.1 mm to 30.2 ± 3.9 mm up to 30 weeks and to 21.1 ± 3.1 mm up to 37 weeks. In the period of 25–27 weeks V-shaped endocervical canal opening was observed in half of the women and remained until the end of gestation. Cervix shortening was most pronounced in patients with pregnancy threatening miscarriage, who received only tocolytic therapy. In the 2nd trimester V- or U-shaped endocervical canal opening was observed. At 34–36 weeks the length of cervix was significantly shorter than in uncomplicated pregnancy. The rate of cervical length shortening among pregnant women of the risk group, who were treated with a vaginal pessary, and women with uncomplicated pregnancy was similar. The cervical remodeling with a vaginal pessary was not significantly different from that in normal course of multifetal pregnancy before childbirth. In addition, there were no significant differences in the characteristics of delivery, the perinatal mortality indicators and the newborns state.

Conclusions. In pregnant women with uncomplicated multifetal pregnancy cervical length shortening is observed as the gestational age increases. In pregnant women with pregnancy threatening miscarriage, who received tocolytic therapy, the cervix was the most shortened. V- and U-shaped endocervical canal changes were observed in the late gestation. Changes in the cervix after vaginal pessary placement are similar to those in uncomplicated pregnancy.

В последние годы значительно возросло количество многоплодных беременностей. Это связано с успехами в лечении женского бесплодия, а также широким применением репродуктивных технологий. Возросла актуальность преждевременных родов, поскольку они являются ведущей причиной перинатальных потерь в мире [5,6]. В популяции частота преждевременных родов в развитых странах составляет 8–20 %, а среди женщин из групп риска достигает 40–50 %. Патология, связанная с преждевременными родами, является основной причиной детской смертности до 5 лет. Преждевременные роды рассматривают как акушерский синдром, который включает материнские и плодовые факторы [2]. Среди материнских факторов ведущее место занимает состояние шейки матки. Трансвагинальное ультразвуковое исследование для оценки состояния шейки матки во время беременности впервые предложено в 1986 году. Сегодня трансвагинальная эхография – наиболее информативный метод исследования, который дает возможность оценить длину шейки матки, состояние внутреннего зева и имеет преимущества по сравнению с трансабдоминальным ультразвуковым или вагинальным исследованиями [1,7]. В значительной части случаев при многоплодной, а также при одноплодной беременности единственно достоверным признаком угрозы прерывания беременности является преждевременное созревание шейки матки на фоне сократительной деятельности матки. Чаще отмечают укорочение, размягчение и расширение шейки матки начиная со второго триместра беременности при отсутствии клинических проявлений угрозы прерывания беременности. Реже наблюдают известные клиницистам изменения шейки матки на фоне маточной активности.

Опубликованы работы, посвященные состоянию шейки при одноплодной беременности [7]. Однако мало публикаций, посвященных нормальному и патологическому ее состоянию при многоплодной беременности [1,2]. Не отслежено состояние шейки матки после постановки циркулярного шва на шейку матки при истмико-цервикальной недостаточности и после постановки акушерского пессария при многоплодной дихориальной диамниотической беременности.

В современном акушерстве широко применяют как консервативный, так и хирургический методы лечения

невнашивания [3,4]. Консервативный метод включает госпитализацию в отделение патологии беременных, лечебно-охранительный режим, токолитическую терапию (нифедипин, гинипрал, ритодрин) согласно приказу МЗ Украины № 624, гормональную терапию (препараты прогестерона), установку акушерского пессария.

Акушерский пессарий используется на протяжении многих веков, начиная с периода Древней Греции. За это время форма пессариев не претерпела значительных изменений, произошла смена материала, из которого они изготавливаются. Сейчас используют изделия с незначительными побочными эффектами [9]. Механизм действия пессариев заключается в сужении внутреннего зева шейки матки внутренней стенкой пессария, уменьшение нагрузки на шейку матки вследствие перераспределения внутриматочного давления плодного яйца, сакрализации шейки, частичной передачи внутриматочного давления на переднюю брюшную стенку. Доказано успешное применение его у беременных групп риска (предыдущие беременности закончились поздними абортми, преждевременными родами), а также при угрожающих преждевременных родах и длинной шейке матки [10].

Профилактический шов на шейку матки показан женщинам группы высокого риска, которые имели в анамнезе два и больше самопроизвольных аборта или преждевременные роды во втором триместре беременности. Шов может быть наложен в терапевтическом, лечебном или ургентном порядке. Данная операция показана беременным при длине шейки матки меньше 2,5 см без наличия или при наличии клинической трансформации цервикального канала. Предложено несколько методик [8]. Однако ни одна из названных техник не имеет преимуществ.

Цель работы

Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения невнашивания при многоплодной беременности с учетом состояния шейки матки.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе городского клинического родильного дома на протяжении 2013–2017 гг. Под наблюдением находились беременные с дихориальной

диамниотической двойней и точно установленным сроком гестации, который определяли при ультразвуковом обследовании в сроке 11–13 недель беременности. Исключением были пациентки с установленными структурными и хромосомными аномалиями плода.

В I группу вошли 20 женщин с дихориальной диамниотической двойней, у которых беременность протекала без осложнений и закончилась срочными родами.

Во II группу вошли 20 беременных с дихориальной диамниотической двойней, которые в сроках 13–36 недель беременности многократно находились на стационарном лечении и получали традиционную токолитическую терапию по поводу угрозы невынашивания беременности.

В III группу вошли 10 беременных, которым был наложен шов на шейку матки по поводу истмико-цервикальной недостаточности в сроке 14–17 недель беременности.

IV группу обследуемых составили 12 женщин, которым в связи с наличием признаков невынашивания был установлен разгружающий акушерский пессарий.

Изучены общий, соматический, акушерско-гинекологический анамнез, течение беременности, родов, состояние шейки матки путем вагинального исследования. Кроме клинических методов обследования и общепринятых лабораторных исследований для оценки угрозы преждевременного прерывания беременности проведена трансвагинальная цервикометрия. Для этого использовали современный ультразвуковой аппарат «Mylab Seven» с трансвагинальным датчиком 6,5 МГц. При ультразвуковом исследовании обращали внимание на количество и положение плодов, тип плацентации у беременных. Определяли длину шейки матки, наличие Т-, У-, V-, U-образных изменений внутреннего зева. Исследования проводили впервые в сроке 11–13 недель беременности, а далее при назначении коррекции – не реже 1 раза в 3 недели.

Консервативную терапию угрозы невынашивания проводили согласно клиническому протоколу «Невынашивание беременности» (приказ № 624 МЗ Украины от 03.11.2008 г.).

Хирургический цервикальный серкляж проводили в сроке 13–16 недель по методике А. И. Любимовой. При выявлении дисбиоза влагалища и цервикального канала предварительно проводили местную санацию влагалища препаратами антисептического и противогрибкового действия.

В работе использовали пессарий из биологически инертного полиэтилена фирмы «Симург», Беларусь. Пессарий вводили беременным в дневном стационаре в сроке 15–17 недель после купирования маточной активности при длине шейки матки менее 38 мм. Беременные находились на лечении в дневном стационаре и получали токолитики, препараты прогестерона, физиотерапевтические процедуры. Перед введением пессария проводили обследование, при необходимости – санацию влагалища. При наблюдении за женщинами после введения пессария проводили регулярное бактериоскопическое исследование вагинальных мазков. При необходимости делали бактериологические посевы из цервикального канала. В плановом порядке акушерский пессарий извлекали в 37 недель беременности или с

началом родовой деятельности, при отхождении околоплодных вод. После удаления пессария при отсутствии родовой деятельности в течение 5–7 дней проводили санацию половых путей.

Математическая обработка показателей произведена с помощью методов вариационной статистики для сравнения двух совокупностей по средним значениям с использованием критерия t-Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст обследуемых I группы составил $27,0 \pm 4,3$ года, II – $27,0 \pm 4,2$ года, III – $26,0 \pm 4,2$ года, у беременных IV группы – $26,0 \pm 3,8$ года ($p > 0,05$). Пациентки всех групп однородны по характеру экстрагенитальной патологии. У 6 (30,0 %) женщин I группы беременность была первая, а у остальных – повторная. Предыдущие беременности закончились срочными родами. Случаев самопроизвольного или искусственного прерывания беременности не было. У 2 (10,0 %) женщин из II группы настоящая беременность была первой, а у 18 – повторной. Медицинские или самопроизвольные аборт имели в анамнезе 8 (40,0 %) женщин. Все женщины III группы были повторно беременными. Из них у 8 (80,0 %) предыдущие беременности закончились преждевременными родами, у 9 (90,0 %) женщин в анамнезе были самопроизвольные выкидыши и искусственные аборты. Все женщины IV группы были повторно беременными. Из них у 10 (83,3 %) предыдущие беременности закончились преждевременными родами. В анамнезе у 8 (66,6 %) женщин были самопроизвольные выкидыши и искусственные аборты.

Женщин с неосложненным течением беременности наблюдали амбулаторно. Беременных II, III и IV групп госпитализировали в стационар в связи с угрозой прерывания беременности начиная с 13–18 недель для комплексного обследования и лечения.

Для шейки матки беременных с неосложненным течением многоплодной беременности характерно идентичное сокращение ее длины по мере возрастания срока от момента первого исследования до 20 недели с $43,2 \pm 3,9$ мм до $38,2 \pm 4,0$ мм. В сроках 22–30 недель беременности темпы сокращения несколько возрастали – с $37,7 \pm 4,1$ мм до $30,2 \pm 3,9$ мм. Далее длина шейки матки прогрессивно уменьшалась и к 37 неделе достигала $21,1 \pm 1,1$ мм, что было значительно меньше первоначальной длины ($p < 0,001$). С 25–27 недель отмечали U-образное открытие маточного зева более чем у половины беременных. В сроке 34–36 недель выявлена U-образная форма у 18 (90,0 %) женщин, V-образная форма внутреннего зева обнаружена у 2 (10,0 %) женщин.

У пациенток, получавших традиционную токолитическую терапию в связи с появлением клиники угрозы прерывания беременности, к сроку 19–21 недели наблюдали уменьшение длины шейки с $42,2 \pm 4,0$ мм до $33,2 \pm 3,5$ мм. В каждом отдельном случае это зависело от срока беременности, в котором беременная обратилась по поводу угрозы прерывания. Значительное уменьшение наблюдали с 22 по 30 неделю беременности, когда длина шейки матки была соответственно

Таблица 1. Длина шейки матки при ультразвуковом исследовании ($M \pm m$)

Срок беременности	I группа	II группа	III группа	IV группа
До 15 недель	43,2 ± 3,9 мм	42,2 ± 4,0 мм $p_{1-2} > 0,05$	22,4 ± 1,6 мм $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	30,4 ± 3,9 мм $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$
16–18 недель	41,2 ± 3,8 мм	40,2 ± 4,6 мм $p_{1-2} > 0,05$	22,3 ± 1,3 мм $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	31,3 ± 4,3 мм $p_{1-4} > 0,05$ $p_{2-4} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$
19–21 неделя	38,2 ± 4,0 мм	33,2 ± 3,5 мм $p_{1-2} > 0,05$	21,5 ± 1,2 мм $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	30,3 ± 4,2 мм $p_{1-4} > 0,05$ $p_{2-4} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$
22–24 недели	37,7 ± 4,1 мм	30,7 ± 3,7 мм $p_{1-2} > 0,05$	21,2 ± 1,5 мм $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$	27,5 ± 3,9 мм $p_{1-4} > 0,05$ $p_{2-4} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$
25–27 недель	33,2 ± 3,7 мм	26,2 ± 3,9 мм $p_{1-2} > 0,05$	21,3 ± 1,3 мм $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	26,7 ± 3,8 мм $p_{1-4} > 0,05$ $p_{2-4} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$
28–30 недель	30,2 ± 3,9 мм	22,2 ± 4,1 мм $p_{1-2} > 0,05$	21,1 ± 1,2 мм $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	25,1 ± 4,0 мм $p_{1-4} > 0,05$ $p_{2-4} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$
31–33 недели	27,8 ± 4,1 мм	23,8 ± 3,2 мм $p_{1-2} > 0,05$	21,8 ± 1,2 мм $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	23,8 ± 3,9 мм $p_{1-4} > 0,05$ $p_{2-4} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$
34–36 недель	21,1 ± 3,1 мм	16,1 ± 3,1 мм $p_{1-2} > 0,05$	21,2 ± 1,1 мм $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	21,2 ± 3,1 мм $p_{1-4} > 0,05$ $p_{2-4} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$

p_{1-2} : достоверность различий между длиной шейки матки беременных I и II групп;
 p_{1-3} : достоверность различий между длиной шейки матки беременных I и III групп;
 p_{1-4} : достоверность различий между длиной шейки матки беременных I и IV групп;
 p_{2-3} : достоверность различий между длиной шейки матки беременных II и III групп;
 p_{2-4} : достоверность различий между длиной шейки матки беременных II и IV групп;
 p_{3-4} : достоверность различий между длиной шейки матки беременных III и IV групп.

30,7 ± 3,7 мм и 22,2 ± 4,1 мм. В сроке 34–36 недель длина шейки матки составляла 16,1 ± 3,1 мм, что было значительно меньше изначальной ее длины ($p < 0,001$). Появление Y-образного открытия маточного зева наблюдали в сроке 21–22 недели, к 27 неделе беременности – у 18 (90,0 %) беременных. После 30 недель V- или U-образные формы открытия внутреннего зева наблюдали у всех беременных, U-образные формы чаще отмечали незадолго до родов.

При трансвагинальной цервикометрии установлено, что укорочение шейки матки при многоплодной беременности более выражено у беременных III группы по сравнению с женщинами с неосложненным течением беременности и в сроке до 15 недель составило 22,4 ± 1,6 мм (табл. 1). Это послужило показанием для применения шва на шейку матки в сроках 13–16 недель. В группе женщин, которым произведено хирургическое лечение истмико-цервикальной недостаточности, длина шейки к концу беременности немного уменьшилась – до 21,2 ± 1,1 мм ($p > 0,05$), что позволяет сделать вывод о достаточно стабильном состоянии шейки матки. В сроке 22–23 недели у 2 (20,0 %) беременных этой группы отмечено Y-образное открытие внутреннего зева, а у остальных внутренний зев был T-образной формы. В третьем триместре беременности V- или U-образное раскрытие внутреннего зева не наблюдали.

Акушерский пессарий установлен при длине шейки матки 31,3 ± 4,3 мм. В дальнейшем происходило

умеренное постепенное уменьшение ее длины до 21,1 ± 3,1 мм ($p > 0,05$). Y-образное изменение внутреннего зева появилось в 22–24 недели беременности и наблюдалось после 30 недель беременности у 9 (75,0 %) обследованных.

При сравнении состояния шейки матки у беременных женщин группы с нормальным течением многоплодной беременности и группы, где был установлен пессарий, можно отметить, что длина шейки практически не отличалась перед родами и составляла 21,1 ± 3,1 мм и 21,2 ± 3,1 мм соответственно ($p > 0,05$), хотя при наличии признаков угрозы прерывания беременности до постановки пессария она была значительно короче (табл. 1). Состояние внутреннего зева во втором и третьем триместрах почти не отличалось. Преобладало Y-образное изменение внутреннего зева. Это позволяет сделать вывод: акушерский пессарий приближает беременность к физиологическому течению.

Срочные роды у женщин, которым проводили токолитическую терапию, отмечены достоверно реже, чем у женщин с неосложненным течением беременности (45 % и 80 % соответственно, $p < 0,05$). У женщин после постановки хирургического цервикального серкляжа и акушерского пессария для профилактики невынашивания удельный вес срочных родов был одинаковым (60,0 % и 66,6 % соответственно, $p > 0,05$) и достоверно не отличался от обследуемых I группы (80,0 %, $p < 0,05$), что доказывает их высокую эффективность.

Течение родов осложнилось преждевременным излитием околоплодных вод одинаково часто ($p > 0,05$) у беременных всех групп: у 2 (10 %) пациенток I группы, у 5 (25 %) женщин II группы, у 4 (40 %) беременных III группы, у 4 (30 %) женщин IV группы. Безводный промежуток не превышал соответственно 8,3 ± 1,6 ч, 9,4 ± 2,1 ч, 8,9 ± 1,5 ч и 6,5 ± 1,4 ч и не отличался у обследуемых беременных ($p > 0,05$). Средняя продолжительность родов достоверно не отличалась и составила 12,6 ± 2,3 ч у женщин I группы, 9,1 ± 1,5 ч – во II, 9,3 ± 1,9 ч – в III, и 10,4 ± 2,3 ч – в IV группе. Средний объем кровопотери при родоразрешении через естественные родовые пути был практически одинаковым ($p > 0,05$) и составил у женщин I группы 310,5 ± 20,2 мл, II – 317,4 ± 31,6 мл, III – 320,0 ± 25,5 мл, IV группы – 290,4 ± 37,2 мл. Случаев патологической кровопотери во время родов через естественные родовые пути у обследуемых всех групп не было.

Родоразрешение путем кесарева сечения проведено у 3 (15,0 %) беременных I группы, у 4 (20,0 %) пациенток II группы, у 2 (20,0 %) женщин III группы и у 2 (16,7 %) беременных IV группы. У беременных I группы операции кесарева сечения проведены в плановом порядке. Показанием в 2 случаях было тазовое предлежание первого плода из двойни, в 1 случае – поперечное положение первого из плодов. У женщин II группы 3 операции проведены в связи с дистрессом во время родов одного из плодов, 1 – по причине поперечного положения первого плода. У пациенток III группы выполнено 1 кесарево сечение в связи с дистрессом во время беременности, проведена 1 ургентная операция кесарева сечения по поводу дистресса плода в I периоде родов. У женщин группы

с наличием акушерского pessaria плановые операции проведены по поводу тазового предлежания первого плода. Кровопотеря во время кесарева сечения значительно варьировала, что можно объяснить разницей в опыте операционных бригад.

У пациенток I и IV групп перинатальных потерь не было. У женщин II и III групп погибли по одному новорожденному в раннем неонатальном периоде.

При изучении состояния неонатальной адаптации новорожденных обследуемых групп получены следующие результаты. Средний вес новорожденных I группы составил 3230 ± 272 г, во II группе – 2895 ± 355 г, в III группе – 2730 ± 355 г, в IV – 3064 ± 233 г ($p > 0,05$). Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар на 1 и 5 минут достоверно не отличалась и была соответственно у новорожденных I группы $7,5 \pm 1,5$ балла и $8,2 \pm 1,6$ балла, во II группе – $7,6 \pm 1,5$ балла и $8,3 \pm 1,5$ балла, в III группе – $7,4 \pm 1,7$ и $8,4 \pm 1,5$ балла, в IV – $7,4 \pm 1,5$ балла и $8,5 \pm 1,4$ балла.

Результаты исследования позволяют сделать вывод, что исходы беременности у женщин с неосложненным течением беременности и женщин с использованием акушерского pessaria, хирургического шва на шейку матки достоверно не отличаются и лучше, чем только от проведения токолитической терапии.

Выводы

1. У беременных с неосложненным течением многоплодной беременности наблюдают постепенное уменьшение длины шейки матки по мере увеличения срока гестации. В конце беременности внутренний зев приобретает преимущественно Y-образную форму.

2. У беременных с угрозой прерывания беременности, которым проведена токолитическая терапия, шейка матки была значительно укорочена на ранних сроках гестации. В поздние сроки гестации наблюдали V- и U-образные формы изменения внутреннего зева.

3. Состояние шейки матки после проведенной операции коррекции истмико-цервикальной недостаточности оставалось стабильным. Длина шейки матки больше зависит от изначальной акушерской ситуации.

4. Уменьшение длины шейки матки после постановки акушерского pessaria было сходным с темпами ее укорочения при неосложненной многоплодной беременности. Состояние шейки при наличии акушерского pessaria перед родами достоверно не отличалось от состояния шейки матки с нормальным течением многоплодной беременности.

5. Акушерский pessarium – эффективный метод профилактики и лечения невынашивания у пациенток с многоплодной беременностью, способствует снижению частоты позднего аборта и преждевременных родов, перинатальных потерь.

Перспективы дальнейших исследований. Продолжить изучение проблемы применения разгрузочного акушерского pessaria при монохориальном типе плацентации.

Сведения об авторах:

Бойко В. И., д-р мед. наук, профессор каф. акушерства и гинекологии, Сумский государственный университет, Украина.

Никитина И. Н., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии, Сумский государственный университет, Украина.

Сухарев А. Б., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии, Сумский государственный университет, Украина.

Калашник Н. В., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии, Сумский государственный университет, Украина.

Відомості про авторів:

Бойко В. І., д-р мед. наук, професор каф. акушерства і гінекології, Сумський державний університет, Україна.

Нікітіна І. М., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства і гінекології, Сумський державний університет, Україна.

Сухарев А. Б., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства і гінекології, Сумський державний університет, Україна.

Калашник Н. В., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства і гінекології, Сумський державний університет, Україна.

Information about authors:

Boiko V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Sumy State University, Ukraine.

Nikitina I. M., MD, PhD, Associated Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Sumy State University, Ukraine.

Sukharev A. B., MD, PhD Associated Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Sumy State University, Ukraine.

Kalashnyk N. V., MD, PhD Associated Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Sumy State University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 29.12.2017

Після доопрацювання / Revised: 22.01.2018

Прийнято до друку / Accepted: 24.01.2018

Список литературы

- Беспалова О.Н. Выбор метода коррекции истмико-цервикальной недостаточности / О.Н. Беспалова, Г.С. Саргсян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – №3. – С. 153–168.
- Беспалова О.Н. Эффективность применения акушерского pessaria при угрожающих преждевременных родах и короткой шейке матки / О.Н. Беспалова, Г.С. Саргсян // Медицинский совет. – 2017. – №13. – С. 118–126.
- Ведение беременности и родов при многоплодной беременности / В.И. Краснополянский, С.В. Новикова, А.А. Жарова, Е.Б. Цивцадзе // Альманах клинической медицины. – 2015. – №37 – С. 32–40.
- Течение беременности и родов при спонтанном многоплодии и одноплодной беременности / А.Т. Егорова, Н.И. Руппель, Д.А. Маисеенко, М.И. Базица // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. – Т. 30. – №10(207). – С. 75–80.
- Значение фактора роста плаценты в генезе осложнений при многоплодной беременности / Е.В. Рогова, С.В. Баринова, Т.И. Долгих, И.В. Савельева // Здоровье женщины. – 2013. – №9(85). – С. 84–86.
- Сичинава Л.Г. Многоплодие. Современные подходы к тактике ведения беременности / Л.Г. Сичинава // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8. – №2. – С. 131–138.
- Яремчук Л.В. Можливості трансвагінальної ехографії в діагностиці істмікоцервікальної недостаточності / Л.В. Яремчук // Вісник морфології. – 2014. – №1. – С. 92–96.
- Brown R. Cervical insufficiency and cervical cerclage / R. Brown, R. Gagnon, M.F. Delisle // Obstet Gynaecol Cn. – 2013. – Vol. 35. – Issue 12. – P. 1115–1127.
- Modification of cervical length alter cervical pessary insertion: correlation weeks of gestation / M. Mendoza, M. Goya, A. Gascon, et al // Matern Fetal Neonatal Med. – 2017. – Vol. 30(13). – Issue 13. – P. 1596–1601.
- Cervical Pessary for Preventing Preterm Birth in Singleton Pregnancies With Short Cervical Length: Systematic Review and Meta-analysis / G. Saccone, A. Giardulli, S. Xodo, et al. // Ultrasound Med. – 2017. – Vol. 36. – Issue 8. – P. 1535–1543.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

References

- [1] Bespalova, O. N., & Sargsyan, G. S. (2017). Vybór metoda korrèktsii ismiko-cervikal'noj nedostatochnosti [Choosing a method of correcting ismiko-cervical insufficiency]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*, 3, 153–168. [in Russian].
- [2] Bespalova, O. N., & Sargsyan, G. S. (2015). Èffektivnost' primeneniya akusherskogo pessariya pri ugrozhayushchikh prezhdevremennykh rodakh i korotkoj shejke matki [The effectiveness of the obstetric pessary for threatening preterm birth and short cervix]. *Meditsinskij sovet*, 13, 118–126. [in Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2017-13-118-126.
- [3] Krasnopol'skiy, V. I., Novikova, S. V., Tsivtsivadze, E. B., & Zhavorova, A. A. (2015). Vedenie beremennosti i rodov pri mnogoplodnoj beremennosti [Management of pregnancy and delivery in multiple pregnancy]. *Al'manakh klinicheskoy mediciny*, 37, 32–40. [in Russian].
- [4] Egorova, A. T., Ruppel, N. I., Maisenko, D. A., Bazina, M. I. (2015). Tèchenie beremennosti i rodov pri spontannom mnogoplodii i odnoplodnoj beremennosti [The course of pregnancy and childbirth in spontaneous multiple pregnancy and single pregnancy]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmatsiya*, 30, 10(207), 75–77. [in Russian].
- [5] Rogova, E. V., Barinov, S. V., Dolgikh, T. I., & Savelyeva, I. V. (2013). Znachenie faktora rosta placenty v geneze oslozhnenij pri mnogoplodnoj beremennosti [Significance Of Placental Growth Factor In The Genesis Of Complications In Multiple Pregnancy]. *Zdorov'e zhenschiny*, 9(85), 84–86. [in Russian].
- [6] Sichinava, L. G. (2014). Mnogoplodie. Sovremennye podkhody k taktike vedeniya beremennosti [Current approaches to management of multiple pregnancies]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*, 2(8), 131–137. [in Russian].
- [7] Yaremchuk, L. V. (2014). Mozhlyvosti transvaginalnoi ekhografii v diagnostytsi istmikotservikalnoi nedostatnosti [Transvaginal echography's possibilities in diagnostics of isthmio-cervical insufficiency]. *Vistnyk morfolohii*, 1(20), 92–95. [in Ukrainian].
- [8] Brown, R., Gagnon, R., & Delisle, M. F. (2013). Cervical insufficiency and cervical cerclage. *Obstet Gynaecol Cn*, 2013, 35(12), 1115–1127. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30764-7.
- [9] Mendoza, M., Goya, M., Gascon, A., Pratcorona, L., Merced, C., Rodo, C., et al. (2017) Modification of cervical length alter cervical pessary insertion: correlation weeks of gestation. *Matern Fetal Neonatal Med*, 30(13), 1596–1601. doi: 10.1080/14767058.2016.1216538.
- [10] Saccone, G., Giardulli, A., Xodo, S., Dugoff, L., Ludmir, J., Pagani, G., et al. (2017) Cervical Pessary for Preventing Preterm Birth in Singleton Pregnancies With Short Cervical Length: Systematic Review and Meta-analysis. *Ultrasound Med*, 36(8), 1535–1543. doi: 10.7863/ultra.16.08054.

Clinical and social aspects of dysmenorrhea development

L. V. Pakhareno

State Higher Educational Establishment "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ukraine

Dysmenorrhea is one of the most spread diseases in gynecological practice. The pathology rate is about 45–95 % of menstruated women.

Aim of the research was to determine clinical and social aspects of women with dysmenorrhea.

Materials and methods. The study involved 155 women with diagnosis dysmenorrhea who formed the basic group. 55 persons had primary form of disease (the I group), 100 patients – secondary one (the II group). Control group included 30 women without pathology. Intensity of pain was determined by Visual Analogue Scale, quality of life – 36-Item Short Form Health Survey. For statistical analysis we used program Statistica 6.0.

Results. We did not find any association between employment, body mass index and development of dysmenorrhea. The number of persons with reduced physical activity was 1.86 times more in the group with dysmenorrhea (61.94 %) than among healthy individuals (33.33 %; $\chi^2 = 7.28$, $P = 0.007$; OR = 3.84, CI = 1.67–8.83, $P = 0.002$). Gynecological pathology in anamnesis had only 46.67 % of controls and 74.19 % of basic group patients ($\chi^2 = 7.77$, $P = 0.005$; OR = 3.29, CI = 1.47–7.33, $P = 0.004$). High rate of gynecological diseases among patients with dysmenorrhea was due to great frequency of this pathology in the women of the II group. Almost the same rate of primigravida and multigravida was also among persons in the observed groups. Duration of pain syndrome usually was 1–2 days in the I group women. Persons of the II group indicated prolonged pain syndrome during menses lasting 2–4 days. Besides this, chronic pelvic pain ($\chi^2 = 19.42$, $P < 0.001$ compared to the I group), dyspareunia and dyschezia ($\chi^2 = 5.95$, $P = 0.03$ compared to the I group), pain, which was not connected with menstrual cycle ($\chi^2 = 16.95$, $P < 0.001$ compared to the I group) were typical for patients of the II group. Most women of both groups indicated moderate intensity of pain (67.27 % persons in the I group and 73.00 % in the II). Algomenorrhea, premenstrual syndrome, heavy menstrual bleeding were mostly diagnosed in the persons with secondary dysmenorrhea. All the scores of 36-Item Short Form Health Survey were significantly decreased in basic group patients compared to controls. Index of "Bodily pain" was less by 25.56 % in persons with dysmenorrhea compared with healthy individuals ($P < 0.001$). Score "Vitality" was the lowest among other indices of psychological component – by 27.27 % ($P < 0.001$) compared to controls. We determined decrease of "Social Functioning" and "Role-Emotional Functioning" in women with secondary dysmenorrhea more than in patients with primary one ($P = 0.049$).

Conclusions. Among social factors that can lead to dysmenorrhea we found association of reduced physical activity with the development of pathology (OR = 3.84, CI = 1.67–8.83, $P = 0.002$). Chronic pelvic pain, dyspareunia, pain which is not related to menstrual cycle, are more common symptoms associated with secondary dysmenorrhea compared to primary one ($P < 0.05$). But there is no difference in intensity of pain between women with primary and secondary forms of pathology. Decreased quality of life is typical for women with dysmenorrhea.

Key words:

dysmenorrhea, risk factors, pain, life quality.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (5), 687–691

DOI:

10.14739/2310-1210.
2018.5.141539

E-mail:

ludapak@ukr.net

Клінічні та соціальні аспекти розвитку дисменореї

Л. В. Пахarenko

Дисменорея – одне з найпоширеніших захворювань у гінекологічній практиці. Частота поширення цієї патології становить 45–95 % серед жінок, які мають менструації.

Мета роботи – встановити клінічні та соціальні аспекти жінок із дисменореєю.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 155 жінок із діагнозом дисменорея, які становили основну групу, з них 55 осіб мали первинну форму захворювання (I група), 100 – вторинну (II група). Контрольна група – 30 жінок без цієї патології. Інтенсивність болю визначали за допомогою візуальної аналогової шкали, якість життя – опитувальника SF-36. Для статистичного опрацювання результатів використовували програму Statistica 6.0.

Результати. Не встановили зв'язок між видом зайнятості, індексом маси тіла з розвитком дисменореї. Серед жінок із дисменореєю визначили більшу в 1,86 раза кількість осіб із недостатнім фізичним навантаженням (61,94 %), ніж серед здорових обстежених (33,33 %; $\chi^2 = 7,28$, $p = 0,007$; OR = 3,84, CI = 1,67–8,83, $p = 0,002$). Гінекологічну патологію в анамнезі мали лише 46,67 % жінок контролю проти 74,19 % пацієнтів основної групи ($\chi^2 = 7,77$, $p = 0,005$; OR = 3,29, CI = 1,47–7,33, $p = 0,004$). Висока частота гінекологічних захворювань серед хворих із дисменореєю була пов'язана зі значним відсотком цієї патології серед жінок II групи. Майже однакова частота першовагітних і повторно вагітних була серед осіб у досліджуваних групах. Зазвичай тривалість болювого синдрому становила 1–2 дні в жінок у I групі. Особи II групи відзначали триваліший період болю під час менструації – протягом 2–4 днів. Крім того, хронічний тазовий біль ($\chi^2 = 19,42$, $p < 0,001$ порівняно з I групою), диспауренія та дисхезія ($\chi^2 = 5,95$, $p = 0,03$ порівняно з I групою), біль, який не пов'язаний з менструальним циклом ($\chi^2 = 16,95$, $p < 0,001$ порівняно з групою I), характерні для пацієнтів у II групі. Більшість жінок двох груп мали середню інтенсивність болю (67,27 % осіб у I групі та 73,00 % – у II). Альгоменорея, передменструальний синдром, посилені менструальні кровотечі діагностували переважно в осіб із вторинною дисменореєю. Значення всіх шкал опитувальника SF-36 були суттєво знижені в пацієнтів основної групи порівняно з контролем. Параметр «Інтенсивність болю» був меншим в осіб із дисменореєю на 25,56 % порівняно зі здоровими особами ($p < 0,001$). Шкала «Життєва активність» була найменшою серед інших показників психологічного компонента – на 27,27 % ($p < 0,001$) порівняно з контролем. Визначили зниження показників «Соціального функціонування» та «Рольового функціонування, зумовленого емоційним станом» у жінок із вторинною дисменореєю більше, ніж у хворих із первинною формою захворювання ($p = 0,049$).

Ключові слова:

дисменорея, фактори ризику, біль, якість життя.

Запорізький
медичний

журнал. – 2018. –
Т. 20, № 5(110). –
С. 687–691

Висновки. Серед соціальних факторів, що можуть призвести до розвитку дисменореї, виявили зв'язок недостатньої фізичної активності з розвитком патології (OR = 3,84, CI = 1,67–8,83, p = 0,002). Хронічний тазовий біль, диспауренія, біль, що не пов'язаний із менструальним циклом, частіше спостерігають при вторинній дисменореї порівняно з первинною (p < 0,05). Але немає різниці за інтенсивністю болю в жінок із первинними та вторинними формами патології. Погіршення якості життя є характерним для жінок із дисменореєю.

Ключевые слова:

дисменорея, факторы риска, боль, качество жизни.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 687–691

Клинические и социальные аспекты развития дисменореи

Л. В. Пахаренко

Дисменорея – одно из наиболее распространенных заболеваний в гинекологической практике. Частота патологии составляет 45–95 % среди менструирующих женщин.

Цель работы – установить клинические и социальные аспекты женщин с дисменореей.

Материалы и методы. В исследование вошли 155 женщин с диагнозом дисменорея, которые составили основную группу, из них 55 человек имели первичную форму заболевания (I группа), 100 – вторичную (II группа). Контрольную группу составили 30 женщин без данной патологии. Интенсивность боли определяли с помощью визуальной аналоговой шкалы, качество жизни – опросника SF-36. Для статистической обработки результатов использовали программу Statistica 6.0.

Результаты. Не установили связь между типом занятости, индексом массы тела с развитием дисменореи. Среди женщин с дисменореей отмечено большее в 1,86 раза количество лиц с недостаточной физической нагрузкой (61,94 %), чем среди здоровых обследованных (33,33 %; $\chi^2 = 7,28$, p = 0,007; OR = 3,84, CI = 1,67–8,83, p = 0,002). Гинекологическую патологию в анамнезе имели лишь 46,67 % в контрольной группе против 74,19 % пациентов в основной ($\chi^2 = 7,77$, p = 0,005; OR = 3,29, CI = 1,47–7,33, p = 0,004). Высокая частота гинекологических заболеваний среди больных с дисменореей связана со значительным процентом этой патологии среди женщин II группы. Почти одинаковая частота первобеременных и повторнобеременных была среди лиц в исследуемых группах. Обычно продолжительность болевого синдрома составляла 1–2 дня у женщин в I группе. Лица II группы отмечали более длительный период боли во время менструации – в течение 2–4 дней. Кроме того, хроническая тазовая боль ($\chi^2 = 19,42$, p < 0,001 по сравнению с I группой), диспаурения и дисхезия ($\chi^2 = 5,95$, p = 0,03 по сравнению с I группой), боль, которая не связана с менструальным циклом ($\chi^2 = 16,95$, p < 0,001 по сравнению с группой I), характерны для пациентов во II группе. Большинство женщин двух групп указали на среднюю интенсивность боли (67,27 % лиц в I группе и 73,00 % – во II). Альгоменорея, предменструальный синдром, усиленные менструальные кровотечения диагностированы преимущественно у лиц со вторичной дисменореей. Значения всех шкал опросника SF-36 значительно снижены у пациентов основной группы по сравнению с контролем. Параметр «Интенсивность боли» меньше у лиц с дисменореей на 25,56 % по сравнению со здоровыми женщинами (p < 0,001). Шкала «Жизненная активность» была наименьшей среди других показателей психологического компонента – на 27,27 % (p < 0,001) по сравнению с контролем. Установлено снижение показателей «Социального функционирования» и «Ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием» у женщин со вторичной дисменореей больше, чем у больных с первичной формой заболевания (p = 0,049).

Выводы. Среди социальных факторов, которые могут привести к развитию дисменореи, установили связь недостаточной физической активности с развитием патологии (OR = 3,84, CI = 1,67–8,83, p = 0,002). Хроническую тазовую боль, диспаурению, боль, не связанную с менструальным циклом, чаще наблюдают при вторичной дисменорее по сравнению с первичной (p < 0,05). Но нет разницы по интенсивности боли женщин с первичными и вторичными формами патологии. Ухудшение качества жизни характерно для женщин с дисменореей.

Introduction

Dysmenorrhea is one of the most spread diseases in gynecological practice. A lot of women suffer from pain during menstruation. Rate of the pathology is about 45–95 % of menstruated women [1]. Dysmenorrhea is classified into primary and secondary forms. Primary dysmenorrhea is related to increase in secretion of prostaglandins, leukotrienes, disorders of uterine contractility and so on [2]. Secondary dysmenorrhea usually occurs on the background of pelvic organs inflammatory diseases, endometriosis, adenomyosis and uterine myoma [3]. Pain syndrome is very often accompanied by psychological disorders. Tendency to aggressive behavior, depression, increased anxiety are typical for such patients [4,5]. Besides this, reduced daily activities and decreased quality of life are associated with dysmenorrhea [6–8].

Diagnosis of dysmenorrhea is based on patients' complaints of menstrual pain and results of examinations. First of all, clinical management of women with dysmenorrhea includes complete examination using general and gynecological

ones, ultrasonography and Doppler ultrasonography of pelvic organs. Other underlying gynecological pathology must be included or excluded for differentiation of dysmenorrhea primary or secondary form [3]. Treatment of patients depends on form and cause of disease. Usually it includes hormonal therapy, non-steroidal anti-inflammatory drugs, treatment of underlying pathology [9]. There are publications showing effectiveness of physical exercises, nutrition supplements with vitamin D and omega-3 fatty acids for menses pain relief [3].

It is worth mentioning, that usually menstrual pain syndrome is not a reason to visit a gynecologist. Self-treatment using medicines which are advertised on TV or in fashion magazines is more popular among women than consultation by a doctor on this particular pathology [10,11]. Unfortunately, such patients do not realize all the problems that may be associated with pain syndrome. Today, the rate of gynecological diseases differs from that several decades ago when most women were screened by the government-controlled periodic health examination. So, it is important today to determine the clinical and social aspects of this problem.

The aim

Aim of the research was to determine clinical and social aspects of women with dysmenorrhea.

Materials and methods

The study involved 155 women with diagnosis dysmenorrhea who formed the basic group. 55 persons had primary form of disease (the I group), 100 patients – secondary one (the II group). Control group included 30 women without pathology. The research was carried out in female dispensary No. 2 of Ivano-Frankivsk City Clinical Perinatal Centre.

Inclusion criteria: presence of dysmenorrhea, reproductive age, written consent from patient. Exclusion criteria: pregnancy, lactation, acute inflammatory diseases of pelvic organs, tumors of the uterus and ovaries of unknown etiology, organic pathology of the central nervous system, mental illness, malignant tumors in the present or in anamnesis, trauma of pelvic organs in anamnesis, severe form of extragenital diseases, dysmenorrhea after operations on pelvic organs, having taken psychotropic drugs in the previous three months.

All women underwent general and gynecological examination, and ultrasound echography of pelvic organs. Visual Analogue Scale (VAS) was used to determine intensity of pain (mild pain – 1–4 points, moderate – 5–6 points, severe – 7–10 points). Premenstrual syndrome was diagnosed with the help of anamnestic data and R. Moos Menstrual Distress Questionnaire. 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) was used to assess quality of life.

For statistical analysis we used program Statistica 6.0. Descriptive statistics (mean, standard error of mean), nonparametric statistic (Mann–Whitney test was used to compare two independent samples), criterion χ^2 , odds ratio (OR), confidence interval (CI) were calculated. A P-value ≤ 0.05 was considered as statistically significant.

Results

The average age in the control group was 27.97 ± 0.87 years, in the basic one – 30.78 ± 0.44 years (28.75 ± 0.78 years in the I group, 31.90 ± 0.50 years – in the II ($P < 0.01$ in comparison with the controls and I group)). There was no significant difference in age at menarche between women with dysmenorrhea (13.03 ± 0.17 years) and without it (12.90 ± 0.07 years). We did not find any association between employment and development of dysmenorrhea. Most of persons in the control and basic groups had intellectual work (students, teachers, doctors, managers and so on) – 19 (63.33 %) and 88 (56.77 %) persons, respectively. 11 (36.67 %) and 67 (43.23 %) individuals, respectively, were workers and housewives. Also no significant difference was found between body mass index (BMI) and pathology. Women with normal BMI predominated in both groups – 21 (70.00 %) healthy individuals and 104 (67.09 %) patients with dysmenorrhea. 8 (26.67 %) controls were overweight or had obesity, 1 (3.33 %) person was underweight. In the basic group these parameters were, respectively, 46 (29.68 %) and 5 (3.23 %) patients.

So, among social factors we found only importance of physical activity for dysmenorrhea development. Adequate physical activity indicated 20 (66.67 %) persons in the con-

trol group and 59 (38.06 %) – in the basic one. The number of persons with low level of physical activity was 1.86 times more in the group with dysmenorrhea (96 (61.94 %)) than among healthy (10 (33.33 %) women; $\chi^2 = 7.28$, $P = 0.007$; OR = 3.84, CI = 1.67–8.83, $P = 0.002$). There was no difference in above mentioned indices between patients of the I and II groups.

Gynecological pathology in anamnesis had only 14 (46.67 %) controls and 115 (74.19 %) women in the basic group ($\chi^2 = 7.77$, $p = 0.005$; OR = 3.29, CI = 1.47–7.33, $P = 0.004$). High incidence of gynecological diseases among persons with dysmenorrhea was because of great frequency of this pathology in patients of the II group. Only 15 (27.27 %) individuals in the I group had gynecological problems but in the II group – all of them (100 (100.00 %) persons). Most women of all groups had inflammatory diseases. Thus, 5 (16.67 %) healthy persons suffered from chronic adnexitis, 4 (13.33 %) – ovarian cysts, 9 (30.00 %) – colpitis, bacterial vaginosis, 3 (10.00 %) – endometriosis and 2 (6.67 %) – uterine myoma. 64 (41.29 %) patients with dysmenorrhea had chronic inflammatory diseases of pelvic organs ($\chi^2 = 5.51$, $P = 0.02$; OR = 3.51, CI = 1.28–9.68, $P = 0.02$): 3 (5.45 %) patients with primary form of disease and 61 (61.00 %) with secondary one; 57 (36.77 %) – inflammatory processes of lower genital tract (colpitis, bacterial vaginosis) (18 (32.72 %) and 39 (39.00 %) individuals, respectively); 26 (16.77 %) – ovarian cysts (6 (10.91 %) and 20 (20.00 %)). In the II group 21 (21.00 %) persons had uterine myoma ($\chi^2 = 6.04$, $P = 0.01$; OR = 16.50, CI = 0.97–280.90, $P = 0.05$), 34 (34.00 %) – endometriosis ($\chi^2 = 12.11$, $P < 0.001$; OR = 31.65, CI = 1.88–533.37, $P = 0.02$).

Frequency of nulligravida in all groups was approximately equal (8 (26.67 %) persons in the control group, 35 (22.58 %) – in the basic one: the I group – 17 (30.91 %) patients, the II – 18 (18.00 %) patients). Almost the same rate of primigravida and multigravida was also among persons in the observed groups. 13 (43.33 %) healthy women were primigravida, 9 (30.00 %) – multigravida, in the basic group – 71 (45.81 %) and 49 (31.61 %), respectively, (27 (49.09 %) and 11 (20.00 %) patients in the I group, 44 (44.00 %) and 38 (38.00 %) – in the II).

20 (66.67 %) controls were parous women, 5 (16.67 %) – women who had a history of miscarriages and artificial abortions. These indices correspond to the parameters of women with dysmenorrhea. In the basic group 110 (70.97 %) patients were with parity (38 (69.09 %) – in the I group and 72 (72.00 %) – in the II). Artificial, missed abortions and miscarriages had 5 (9.09 %) persons with primary dysmenorrhea and 24 (24.00 %) – with secondary one.

The onset of dysmenorrhea was different between women of the I and II groups – 16.04 ± 0.24 and 22.67 ± 0.45 years, respectively ($P < 0.001$). The common complaints in women with dysmenorrhea were related to menstrual pain syndrome. Usually duration of pain syndrome was 1–2 days in women of the I group. Persons of the II group indicated prolonged pain syndrome during menses lasting 2–4 days. Besides this, chronic pelvic pain was typical only for the II group persons (31 (31.00 %) women) ($\chi^2 = 19.42$, $P < 0.001$ in comparison with the I group) as well as other types of pain. Dyspareunia and dyschezia had only 11 (11.00 %) patients with secondary dysmenorrhea ($\chi^2 = 5.95$, $P = 0.03$ compared

Table 1. Survey of health in patients with dysmenorrhea

	Control group (n = 30)	I group (n = 55)	II group (n = 100)	Basic group (n = 155)
Bodily pain	77.27 ± 4.23	56.29 ± 2.62*	58.19 ± 1.87*	57.52 ± 1.52*
Physical Functioning	85.67 ± 3.21	67.55 ± 2.47*	64.50 ± 1.77*	65.58 ± 1.44*
Role-Physical Functioning	70.00 ± 5.14	58.18 ± 3.05	55.25 ± 2.44°	56.29 ± 1.91°
General Health	72.33 ± 4.01	65.56 ± 3.16	59.81 ± 2.17°	61.85 ± 1.80°
Vitality	75.33 ± 3.67	58.36 ± 3.84°	52.70 ± 2.30*	54.71 ± 2.02*
Social Functioning	71.43 ± 3.98	60.62 ± 3.06°	52.75 ± 1.89^*	55.54 ± 1.65°
Role-Emotional Functioning	80.23 ± 4.56	69.42 ± 3.33	61.08 ± 2.08*^	64.04 ± 1.81°
Mental Health	80.27 ± 3.67	67.18 ± 3.45°	60.26 ± 1.92°	62.72 ± 1.75°

°: significance of difference of indicators compared to the control group ($P < 0.05$); *: significance of difference of indicators compared to the control group ($P < 0.001$);

^: significance of difference of indicators between the I and II groups ($P < 0.05$).

to the I group). Also 28 (28.00 %) women in the II group had non-menstrual pain ($\chi^2 = 16.95$, $P < 0.001$, compared with the I group).

We did not find any significant difference in pain syndrome severity according to VAS scale between persons of the I and II groups. Moderate pain intensity was indicated by most patients of both groups: 37 (67.27 %) women in the I group and 73 (73.00 %) – in II). 9 (16.36 %) individuals with primary dysmenorrhea had mild and severe intensity of pain each. 4 (4.00 %) patients with secondary form of disease suffered from mild pain, 23 (23.00 %) – from severe one.

We determined difference in dynamics of pain intensity after childbirth between women with primary and secondary form of pathology. After childbirth 27 (49.09 %) persons in I the group noted pain syndrome reduction, 11 (20.00 %) patients indicated no changes. But the number of persons with pain relief after childbirth in the II group (22 (22.00 %) was 2.23 times less than in the I group; $\chi^2 = 10.83$, $P = 0.001$). Besides this 37 (37.00 %) women reported increase of pain intensity last months.

Combination of dysmenorrhea and algomenorrhea had 22 (40.00 %) individuals in the I group and 64 (64.00 %) – in the II ($\chi^2 = 7.33$, $P = 0.007$ compared to the I group). General weakness (19 (34.55 %) women with primary form and 47 (47.00 %) persons with secondary one), emotional lability (25 (45.45 %) and 76 (76.00 %) patients, respectively), sleep disorders (7 (12.73 %) and 36 (36.00 %) individuals) were the most common patients' with dysmenorrhea complaints during menses.

Heavy menstrual bleeding reported only 3 (10.00 %) healthy women, 8 (14.55 %) patients of the I group and 39 (39.00 %) – of the II ($\chi^2 = 7.59$, $P = 0.006$ compared to controls, $\chi^2 = 8.92$, $P = 0.003$ compared to the I group). Besides this we determined that certain part of women in all groups had premenstrual syndrome: 8 (26.67 %) controls and 75 (48.39 %) women with dysmenorrhea ($\chi^2 = 3.96$, $P = 0.04$) (15 (27.27 %) in the I group and 60 (60.00 %) – in the II ($\chi^2 = 8.99$, $P = 0.003$)).

Self-management for dysmenorrhea was typical among persons of both groups. Only 12 (21.82 %) patients with primary form of disease consulted gynecologist about treatment. 19 (34.55 %) women with primary dysmenorrhea did not use medicines, 24 (43.63 %) – used self-medications (spasmolytics, analgetics, non-steroidal anti-inflammatory drugs). The number of persons with secondary dysmenorrhea who visited gynecologist was 2.52 times higher than patients with primary one (55 (55.00 %) individuals; $\chi^2 = 14.59$, $P < 0.001$). They consulted doctor mostly not

because of pain during menstruation. The main reasons for such visits were related to underlying gynecological diseases.

All the scores of 36-Item Short Form Health Survey were significantly decreased in women of the basic group compared to controls (Table 1). Among physical component attention should be paid to "Bodily pain" which was less in persons with dysmenorrhea by 25.56 % compared to healthy individuals ($P < 0.001$). Score "Vitality" was the lowest among other indices of psychological component – by 27.27 % ($P < 0.001$) compared to controls. There was no significant difference between patients with primary and secondary dysmenorrhea in physical component indices. But scores of psychological component were lower in women of the II group than of the I group. Thus, we determined more severe reduction of "Social Functioning" and "Role-Emotional Functioning" in women with secondary dysmenorrhea as compared to women with primary one ($P = 0.049$) (Table 1).

The underlying pathology is often resulting in secondary dysmenorrhea. The main causes of it are endometriosis, chronic pelvic inflammatory diseases. Various types of pain as dyspareunia, noncyclic pain, different forms of intensity and duration are typical for such gynecological diseases [3]. It has been well determined that pain syndrome is associated with the influence on activity of life reduction [12]. That is why decrease in scores of physical component that was demonstrated in our research is representative for both primary and secondary forms of pathology. Besides the pain syndrome influence on physical part of quality of life, some publications indicate that patients with dysmenorrhea are very often in the risk group of mental health problems development such as depression, sleep disorders, aggressive mood, anxiety [4,5]. We believe that underlying pathology of secondary dysmenorrhea has a profound impact on the psychological condition of patients.

Conclusions

1. Among social factors that can lead to dysmenorrhea we found association of reduced physical activity with the development of pathology (OR = 3.84, CI = 1.67–8.83, $P = 0.002$). There are no associations between body mass index, type of employment and dysmenorrhea.

2. Type of pain and its duration depend on form of dysmenorrhea. Chronic pelvic pain, dyspareunia, pain which is not related to menstrual cycle are more common symptoms associated with secondary dysmenorrhea compared to primary one ($P < 0.05$). But there is no difference in intensity

of pain between women with primary and secondary forms of pathology.

3. The quality of life is decreased in women with dysmenorrhea. Scores of physical components of SF-36 are similarly decreased in patients with primary and secondary dysmenorrhea. Reduction in psychological scores is more significant in secondary form of the disease.

Prospects for further research in this direction. In the future, we expect to study different types of treatment for patients with dysmenorrhea.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about author:

Pakharenko L. V., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, State Higher Educational Establishment "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ukraine.

Відомості про автора:

Пахаренко Л. В., д-р мед. наук, доцент, професор каф. акушерства та гінекології, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

Сведения об авторе:

Пахаренко Л. В., д-р мед. наук, доцент, профессор каф. акушерства и гинекологии, ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.

Надійшла до редакції / Received: 19.12.2017

Після доопрацювання / Revised: 14.01.2018

Прийнято до друку / Accepted: 24.01.2018

References

- [1] Iacovides, S., Avidon, I., & Baker, F. C. (2015). What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update*, 21(6), 762–778. doi: 10.1093/humupd/dmv039.
- [2] Bernardi, M., Lazzeri, L., Perelli, F., Reis, F. M., & Petraglia, F. (2017). Dysmenorrhea and related disorders. *F1000Res*, 6, 1645. doi: 10.12688/f1000research.11682.1.
- [3] Osayande, A. S., & Mehulic, S. (2014). Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. *Am Fam Physician*, 89(5), 341–346.
- [4] Balık, G., Ustüner, I., Kağıtçı, M., & Sahin, F. K. (2014). Is there a relationship between mood disorders and dysmenorrhea? *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 27(6), 371–374. doi: 10.1016/j.jpag.2014.01.108.
- [5] Bahrami, A., Sadeghnia, H., Avan, A., Mirmousavi, S. J., Moslem, A., Eslami, S., et al. (2017). Neuropsychological function in relation to dysmenorrhea in adolescents. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 215, 224–229. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.06.030.
- [6] Al-Jefout, M., Seham, A. F., Jameel, H., Randa, A. Q., Ola, A. M., Oday, A. M., & Luscombe, G. (2015). Dysmenorrhea: Prevalence and Impact on Quality of Life among Young Adult Jordanian Females. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 28(3), 173–185. doi: 10.1016/j.jpag.2014.07.005.
- [7] Tomás-Rodríguez, M. I., Palazón-Bru, A., Martínez-St John, D. R., Navarro-Cremades, F., Toledo-Marhuenda, J. V., & Gil-Guillén, V. F. (2017). Factors Associated with Increased Pain in Primary Dysmenorrhea: Analysis Using a Multivariate Ordered Logistic Regression Model. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 30(2), 199–202. doi: 10.1016/j.jpag.2016.09.007.
- [8] Potur, D. C., Bilgin, N. C., & Komurcu, N. (2014). Prevalence of dysmenorrhea in university students in Turkey: effect on daily activities and evaluation of different pain management methods. *Pain Manag Nurs*, 15(4), 768–777. doi: 10.1016/j.pmn.2013.07.012.
- [9] Amiri Farahani, E. L., Hasanpoor-Azghdy, S. B., Kasraei, H., & Heidari, T. (2017). Comparison of the effect of honey and mefenamic acid on the severity of pain in women with primary dysmenorrhea. *Arch Gynecol Obstet*, 296(2), 277–283. doi: 10.1007/s00404-017-4409-6.
- [10] De Sanctis, V., Soliman, A., Bernasconi, S., Bianchini, L., Bona, G., Bozzola, M., et al. (2015). Primary Dysmenorrhea in Adolescents: Prevalence, Impact and Recent Knowledge. *Pediatr Endocrinol Rev*, 13(2), 512–520.

- [11] Chen, C. X., Kwekkeboom, K. L., & Ward, S. E. (2016). Beliefs About Dysmenorrhea and Their Relationship to Self-Management. *Res Nurs Health*, 39(4), 263–276. doi: 10.1002/nur.21726.
- [12] Iacovides, S., Avidon, I., Bentley, A., & Baker, F. C. (2014). Reduced quality of life when experiencing menstrual pain in women with primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 93(2), 213–217. doi: 10.1111/aogs.12287.

Detection of *Clostridium difficile* toxins A and B in the stool specimens from patients and medical staff of the children's antituberculosis department

O. H. Ivanko, M. V. Patsera, Ya. S. Skrypnykova

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words:

children,
Clostridium difficile infection (CDI), rifampicin, medical staff.

Zaporizhzhie
medical journal
2018; 20 (5), 692–695

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.5.141724

E-mail:
7dr.marina@gmail.com

The objective of our research was to determine the detection frequency of *C. difficile* toxins in the stool specimens from children receiving long-term treatment with rifampicin and in health care workers treating these children in a separate anti-tuberculosis hospital.

Materials and methods. 139 children with the average age of 13.6 were examined; all of them had an infiltrative pulmonary tuberculosis and received long-term treatment with rifampicin at the Zaporizhzhia Regional Tuberculosis Dispensary. Also, 32 medical workers were examined and divided into high and low risk groups of *C. difficile* infection depending on the closeness of their contacts with children at the department. To detect *C. difficile* toxins A/B in the stool an ELI method was applied using the ELISA test system (Diagnostic Automation, Inc., Calabasas, USA). The amount of toxins ranged from 1 ng and more in 1 ml of feces sample was considered as diagnostic.

Results. 74 (53 %) children out of the 139 had a diagnostic titer of *C. difficile* toxins in their stool specimens. Among them, 49 (66 %) children had recurrent diarrhea, syndrome of abdominal pain without diarrhea was observed in 20 (27 %) and asymptomatic carrier state of CDI detected by laboratory tests was defined in 5 (7 %) children. Among 32 medical workers in the same department 6 (18.8 %) of them were positive for *C. difficile* toxins. It is noteworthy that three of them had received antibiotics during the last month prior to the study.

Conclusions. In the context of professional contacts with symptomatic or asymptomatic CDI children there is the risk of intestinal contamination among the health workers who intake antibiotics regardless of contacts closeness and total years of service at the hospital. At the same time, patients without diarrhea and, possibly, health workers of the department can be considered as an additional reservoir of *C. difficile*.

Ключові слова:

діти,
Clostridium difficile інфекція – CDI, рифампіцин, медичні працівники.

Запорізький
медичний
журнал. – 2018. –
Т. 20, № 5(110). –
С. 692–695

Виявлення токсинів A + B *Clostridium difficile* у фекаліях пацієнтів і медичних працівників дитячого протитуберкульозного відділення

О. Г. Іванько, М. В. Пацера, Я. С. Скрипникова

Мета роботи – встановлення частоти виявлення токсинів *C. difficile* у фекаліях у дітей, які тривалий час отримують антибіотик рифампіцин, а також у фекаліях медичного персоналу, що здійснює догляд за цими дітьми в умовах протитуберкульозного закритого стаціонара.

Матеріали і методи. Обстежили 139 дітей (середній вік – 13,6 року), які страждали на інфільтративну форму легеневого туберкульозу та тривалий час отримували рифампіцин в умовах відділення обласного протитуберкульозного диспансеру м. Запоріжжя. Також обстежили 32 медичних працівників, яких залежно від контактів із дітьми у відділенні поділили на групи високого та низького ризику інфікування *C. difficile*. Для виявлення токсинів A + B *C. difficile* у фекаліях використовували імуноферментний метод за допомогою тест-системи ELISA (Diagnostic Automation, Inc., Calabasas, USA) фотометр TECAN, SUNRISE. Позитивним результатом наявності CDI у хворого вважали кількість токсинів 1 нг і більше в 1 мл фекалій.

Результати. Зі 139 дітей у 74 (53 %) наявні токсини *C. difficile* у фекаліях, що діагностично значуще для CDI. Серед усіх токсин-позитивних дітей 49 (66 %) були з діареєю, що рецидивує, больовий абдомінальний синдром без діареї визначили у 20 (27 %), безсимптомні носії CDI, виявлені лабораторними тестами, – 5 (7 %) дітей. Серед 32 медичних працівників цього відділення з різним ступенем контакту з дітьми за результатами тестів на токсини *C. difficile* позитивними були 6 (18,8 %) співробітників. Серед них троє отримували антибіотики протягом останнього місяця перед дослідженням. Встановлено, що інтенсивність контактів співробітників із хворими дітьми у відділенні, а також стаж роботи у спеціалізованому протитуберкульозному відділенні не вплинули на частоту інфікування *C. difficile*.

Висновки. В умовах професійних контактів з дітьми, хворими на CDI маніфестну та безсимптомну форми, ризик розвитку у співробітників контамінації кишечника виникає при прийманні антибіотиків незалежно від контактів медичних працівників і стажу роботи у стаціонарі. Пацієнти без діареї та, можливо, медичні працівники відділення можуть бути додатковим резервуаром *C. difficile*.

Ключевые слова:

дети, *Clostridium difficile* infection – CDI, рифампицин, медицинские работники.

Выявление токсинов A + B *Clostridium difficile* в стуле пациентов и медицинских работников детского противотуберкулезного отделения

О. Г. Иванько, М. В. Пацера, Я. С. Скрипникова

Цель работы – установление частоты выявления токсинов *C. difficile* в стуле у детей, длительно получающих антибиотик рифампицин, а также у медицинского персонала, осуществляющего уход за этими детьми в условиях противотуберкулезного закрытого стационара.

Материалы и методы. Обследовали 139 детей (средний возраст – 13,6 года), которые страдали инфильтративной формой легочного туберкулеза и получали длительно рифампицин в условиях отделения Областного противотуберкулезного диспансера г. Запорожья. Также обследовали 32 медицинских работника, которых в зависимости от тесноты контактов с детьми в отделении разделили на группы повышенного и низкого риска инфицирования *C. difficile*. Для установления токсинов А + В *C. difficile* в стуле использовали иммуноферментный метод с помощью тест-системы ELISA (Diagnostic Automation, Inc., Calabasas, USA) фотометр TECAN, SUNRISE. Позитивным результатом наличия CDI у больного считали количество токсинов 1 нг и более в 1 мл фекалий.

Результаты. Из 139 детей у 74 (53 %) обнаружили токсины *C. difficile* в стуле, что диагностически значимо для CDI. Среди всех токсин-положительных детей 49 (66 %) были с рецидивирующей диареей, болевой абдоминальный синдром без диареи установлен у 20 (27 %), бессимптомное носительство CDI, обнаруженное лабораторными тестами, – у 5 (7 %) детей. Среди 32 медицинских работников этого же отделения с разной степенью контакта с детьми положительными по результатам тестов на токсины *C. difficile* оказались 6 (18,8 %) сотрудников. Из них трое принимали антибиотики в течение последнего месяца перед исследованием. Установлено, что ни интенсивность контактов сотрудников с больными детьми в отделении, ни стаж их работы в специализированном противотуберкулезном отделении не влияли на частоту инфицирования *C. difficile*.

Выводы. В условиях профессиональных контактов с детьми, больными CDI манифестной и бессимптомной формами, риск развития у сотрудников контаминации кишечника возникает при приеме антибиотиков независимо от тесноты контакта медицинских работников и их стажа работы в стационаре. Пациенты без диареи и, возможно, медицинские работники отделения могут быть дополнительным резервуаром *C. difficile*.

Introduction

Over the past decade, a significant increase in mortality from an infection caused by *Clostridium difficile* (*C. difficile* infection or CDI) has been observed in the North American continent and Europe [1,2]. The increase in the incidence and severity of CDI, as well as the mortality rate among hospitalized patients in recent years, have made this disease a global health care system problem, which makes it necessary to study the evolution of *C. difficile* and CDI epidemiology [3,4]. The pathomorphosis of CDI could be associated with the spread of the hypervirulent *C. difficile* strain, BI/NAP1/027, resistant to fluoroquinolone [2]. Genetic analysis points to the unstable *C. difficile* genome, which facilitates the adaptation of *C. difficile* to environmental changes and, therefore, leads to the emergence of more virulent strains [5]. A nosocomial model of CDI development as a hospital-acquired infection with diarrhea development, as well as its asymptomatic form, i.e. carriage of *C. difficile* [6,7], have been proposed. One of the reasons for the high degree of *C. difficile* seeding could be the formation of highly resistant and easily transferable spores, which requires new approaches to fighting infection and prevention methods [8]. Patients with manifest forms of CDI and asymptomatic carriers could equally spread the spores that lead to both direct (a person-to-person contact) and indirect *C. difficile* transmission [9]. In 60 % of cases the healthcare personnel clothing was colonized by pathogenic bacteria, including drug-resistant microorganisms [10]. Asymptomatic carriage of *C. difficile* toxigenic strains, according to Stoesser N., 2017, could begin as early as after birth. Early *C. difficile* colonization forms protective properties of the intestine and reduces the risk of CDI development in the future [7]. The role of *C. difficile* asymptomatic carriage as an infectious reservoir for the CDI development in patients within the hospital is increasingly recognized. This fact involves the transmission of strains from asymptomatic carriers who have begun antibacterial therapy, as well as from patients who have been in hospital for a long time or who have received pathogenic strains from medical personnel [11,12]. The importance of *C. difficile* asymptomatic carriage in intestinal clostridiosis occurrence requires the revision of measures in order to protect and prevent the development of CDI among patients and hospital staff [13,14].

The objective

The objective of our research was to determine the detection frequency of *C. difficile* toxins A/B in the stool specimens from children receiving long-term antibiotic treatment (necessarily including rifampicin) and simultaneously in medical personnel treating these children in a separate anti-tuberculosis hospital.

Materials and methods

The observations were conducted in the Children's Department of the Regional Tuberculosis Dispensary in Zaporizhzhia. 139 children (68 girls and 71 boys, aged 3 to 17 years) with infiltrative pulmonary tuberculosis (code A15 according to ICD-10) were examined. The average age of patients was 13.6 ± 4.6 years. All children received long-term antibiotic therapy according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 731 dated 16.08.2013, administered therapy based on five categories of TB treatment.

32 healthcare workers were also examined. Depending on their contacts closeness with children in the department, healthcare workers were divided into the following groups. The high risk group of *C. difficile* infection included 20 nurses and hospital orderlies. The second group with a relatively low risk of infection included 12 healthcare workers: doctors, tutor, procedural nurses and a housekeeping nurse. To determine the *C. difficile* enteropathogenic toxin A and necrotic toxin B in the stool an enzyme immunoassay with the ELISA test system (developed by Diagnostic Automation, Inc., Calabasas, USA), Sunrise photometer (TECAN) were used. According to the manufacturer, the sensitivity and specificity of this ELISA test system were 94% and 100%, respectively. The measurement range was from 0 to 10 ng of toxins per 1 ml of feces. The amount of toxins ranged from 1 ng and more in 1 ml of feces sample was considered as a positive result of CDI occurrence in the patient.

The results of the observations were processed using the methods of medical statistics by the certified program Statistica v.6.1. (license software package AXXR712D83321FAN5).

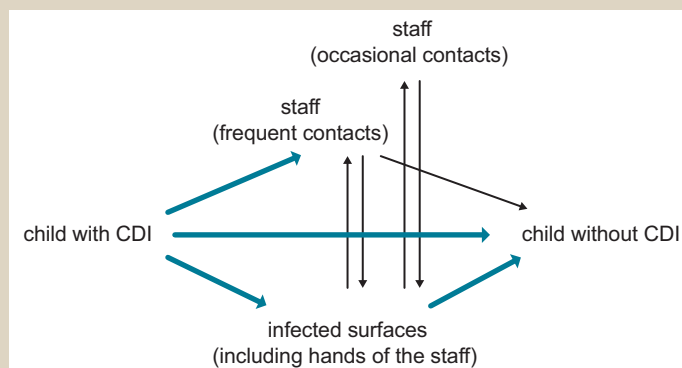


Fig. 1. Highly significant (bold lines) and less significant (thin lines) transmission routes of *C. difficile* among patients and medical staff in a pediatric hospital.

Results and discussion

The data of our study showed that *C. difficile* toxins had been isolated in 74 (53 %) of the 139 stool specimens of children treated in the separate specialized department, which is diagnostic for CDI. The clinical course of intestinal infectious disease was different. Among the all children with toxigenic *C. difficile* the most had recurrent diarrhea (49 or 66 %); abdominal pain syndrome without diarrhea was observed in 20 (27 %) and asymptomatic carriage of CDI, detected by laboratory tests, was found in 5 (7 %) children. Symptoms of *C. difficile* infection such as abdominal pain, bloating, nausea, glossitis and stomach rumbling and fullness could have occurred even after 2 months of antibiotics treatment. Children suffered particularly from taking several anti-tuberculosis medications. Undulating course of CDI was also observed during a prolonged (up to 12 months) therapy.

The development of CDI in the examined children, in our opinion, was based on two events: the intestinal microbiota alteration (due to the prolonged intake of aggressive antibiotics) and *C. difficile* spores ingress through the fecal-oral route, which is traditional for the onset of intestinal infections. The risk factors for CDI development in children were long-term antibiotic therapy, the age of some patients younger than 5 years and long-term inpatient treatment in a separate hospital.

Since the potential risks of medical personnel contamination in a separate specialized children's department following contact with a large number of *C. difficile* toxins-positive children are insufficiently covered in the literature, we decided to find out the transmission chains in the occurrence of CDI.

We examined 32 health care workers of the same department. All of them were divided into three groups based on the degree of their contact with the children. The 1st group included those who communicated with children most closely, i.e. nannies and nurses. The staff included in the 2nd group, the procedural nurses, had less close communication with children, while tutors, kitchen staff and doctors included in the 3rd group had even less frequent contacts with children. Among health care workers, 6 (18.8 %) were *C. difficile* toxins-positive. It should be noted that three of them received antibiotics during the last month before the study. It has been found that the intensity of contacts with sick children in the department does not affect the incidence

of *C. difficile* infection, since in all groups, both those who had frequent contacts with patients and those who did not have frequent contacts, the number of infected persons did not differ statistically ($\chi^2 = 1.2$, $df = 1$, $P > 0.1$). The seniority of medical personnel in the specialized tuberculosis department ranged from 3 to 14 years and also did not affect the frequency of CDI detection in health care workers.

It has been suggested that the source of infection could be hands, furniture and medical equipment as well as healthcare workers' clothing. Their surfaces were contaminated with *C. difficile* spores and virulent microorganisms transmitted by both patients and medical personnel. Environmental shedding of *C. difficile* is possible by both infected individuals with diarrhea and asymptomatic carriers. The latter's role is particularly important in the definition of reservoirs and carriers. The question of whether these bacteria could cause infection in patients requires further research. Obviously, the transmission routes of *C. difficile* are different. The figure below shows the expected transmission routes of *C. difficile* among patients and medical personnel in a pediatric hospital.

However, infection control measures should focus on two goals: reducing patients' susceptibility to CDI through rationalization of antibiotic therapy and preventing the transmission of microorganisms among patients and medical personnel. In the hospital, detergents containing ammonium salts were used for disinfection of surfaces, which did not prevent the sporulation in *Clostridium*. The medical personnel used an ethanol-based hand gel for sanitization, which was not effective for the elimination of *C. difficile*. 10 % sodium hypochlorite, suitable for *C. difficile* environmental stress, was not used in the hospital. The use of gloves during contacts with patients without diarrhea was rare and did not take into account the risk of contact with carriers of virulent *C. difficile* strains in patients with asymptomatic forms of CDI. It has been noted that frequent and thorough hand washing with chlorhexidine or water with soap was effective for the mechanical removal of *C. difficile* spores from the skin of the hands. It is the hygiene and medical skills set of health care workers which are more important than the isolation of infected patients in single rooms.

Conclusions

1. The rate of children receiving treatment for pulmonary tuberculosis at the Zaporizhzhia Regional Tuberculosis Dispensary who had *C. difficile* toxins in their stool is 53 %.
2. The rate of medical workers in the department with positive tests for A/B *C. difficile* toxins in their stool is 18.8 %. The fecal excretion of enteropathogenic and necrotic toxins was not accompanied by clinical symptoms of CDI.
3. In the context of professional contacts with symptomatic or asymptomatic CDI children the risk of intestinal contamination development among the health workers increases with antibiotics intake, regardless of contacts closeness and total years of service at the hospital.
4. Patients with manifest CDI are the most important source of *C. difficile* infection for patients and medical personnel at a pediatric hospital. At the same time, patients without diarrhea and, possibly, medical workers of the department can be considered as an additional reservoir of *C. difficile*.

Prospects for further research. The search for effective CDI prevention measures among patients and medical personnel in separate tuberculosis treatment facilities should be performed using effective decontamination methods of utensils, furniture surfaces and medical equipment, as well as isolation of patients with CDI from healthy individuals.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

Ivanko O. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Patsera M. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Skrypykova Ya. S., MD, Assistant, Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Іванько О. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Пацера М. В., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Скрипникова Я. С., асистент каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Иванько О. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики детских болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Пацера М. В., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики детских болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Скрипникова Я. С., ассистент каф. пропедевтики детских болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Надійшла до редакції / Received: 02.05.2018

Після доопрацювання / Revised: 21.05.2018

Прийнято до друку / Accepted: 31.05.2018

References

- [1] Lessa, F. C., Mu, Y., Bamberg, W. M., Beldavs, Z. G., Dumyati, G. K., Dunn, J. R., Farley, M. M., et al. (2015). Burden of Clostridium difficile infection in the United States. *N Engl J Med*, 372(9), 825–834. doi: 10.1056/NEJMoa1408913.
- [2] Van Dorp, S. M., Notermans, D. W., Alblas, J., Gastmeier, P., Mentula, S., Nagy, E., et al. (2016). Surveillance and outbreak report Survey of diagnostic and typing capacity for Clostridium difficile infection in Europe, 2011 and 2014. *Euro Surveillance journal*, 21(29). doi:10.2807/1560-7917. ES.2016.21.29.30292.
- [3] Balsells, E., Filipescu, T., Kyaw, M. H., Wiuff, C., Campbell, H., & Nair, H. (2016). Infection prevention and control of Clostridium difficile: a global review of guidelines, strategies, and recommendations. *J Glob Health*, 6(2), 020410. doi: 10.7189/jogh.06.020410.
- [4] Domeniconi, G., Serafino, S., Migone, De Amicis, M., Formica, S., Lanzoni, M., et al. (2016). Clostridium difficile infection epidemiology and management: Comparison of results of a prospective study with a retrospective one in a reference teaching and research hospital in Northern Italy. *Am J Infect Control*, 44(11), 1214–1218. doi: 10.1016/j.ajic.2016.05.003.
- [5] Kumar, N., Miyajima, F., He, M., Roberts, P., Swale, A., Ellison, L., et al. (2016). Genome-Based Infection Tracking Reveals Dynamics of Clostridium difficile Transmission and Disease Recurrence. *Clin Infect Dis*, 62(6), 746–752. doi: 10.1093/cid/civ1031.

- [6] Tabak, Y. P., Johannes, R. S., Sun, X., Nunez, C. M., & McDonald, L. C. (2015). Predicting the risk for hospital-onset Clostridium difficile infection (HO-CDI) at the time of inpatient admission: HO-CDI risk score. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 36(6), 695–701. doi: 10.1017/ice.2015.37.
- [7] Stoesser, N., Eyre, D. W., Quan, T. P., Godwin, H., Pill, G., Mbuvi, E., et al. (2017). Epidemiology of Clostridium difficile in infants in Oxfordshire, UK: Risk factors for colonization and carriage, and genetic overlap with regional C. difficile infection strains. *PLoS One*, 12(8). doi: 10.1371/journal.pone.0182307.
- [8] Peng, Z., Jin, D., Kim, H. B., Stratton, C. W., Wu, B., Tang, Y. W., & Sun, X. (2017). Update on Antimicrobial Resistance in Clostridium difficile: Resistance Mechanisms and Antimicrobial Susceptibility Testing. *J Clin Microbiol*, 55(7), 1998–2008. doi: 10.1128/JCM.02250-16.
- [9] Haun, N., Hooper-Lane, C., & Safdar, N. (2016). Healthcare Personnel Attire and Devices as Fomites: A Systematic Review. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 37(11), 1367–1373. doi:10.1017/ice.2016.192.
- [10] Furuya-Kanamori, L., Clements, A. C. A., Foster, N. F., Huber, C. A., Hong, S., Harris-Brown, T., et al. (2017). Asymptomatic Clostridium difficile colonization in two Australian tertiary hospitals, 2012–2014: prospective, repeated cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect*, 23(1), 48.e1–48.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2016.08.030.
- [11] Zacharioudakis, I. M., Zervou, F. N., Pliakos, E. E., Ziakas, P. D., & Mylonakis, E. (2015). Colonization with toxinogenic C. difficile upon hospital admission, and risk of infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 110, 381–390.
- [12] Alasmari, F., Seiler, S. M., Hink, T., Burnham, C. A., & Dubberke, E. R. (2014). Prevalence and risk factors for asymptomatic Clostridium difficile carriage. *Clin Infect Dis*, 59(2), 216–222. doi: 10.1093/cid/ciu258.
- [13] Dubberke, E. R., Carling, P., Carrico, R., Donskey, C. J., Loo, V. G., McDonald, L. C., et al. (2014). Strategies to prevent Clostridium difficile infections in acute care hospitals: 2014 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 35(6), 628–645. doi: 10.1086/676023.
- [14] Napolitano, L. M., & Edmiston, Jr., C. E. (2017). Clostridium difficile disease: Diagnosis, pathogenesis, and treatment update. *Surgery*, 162(2), 325–348. doi: 10.1016/j.surg.2017.01.018.

Психопатологічні прояви ендогенних психозів у станах ремісії/інтермісії як предиспозиційний фактор персоніологічних трансформацій (компаративний аналіз)

М. Є. Хоміцький

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ключові слова: шизофренія, шизоафективний розлад, афективні розлади, диференційна діагностика, компаративний аналіз.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 696–700

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.5.141541

E-mail: nhomitsky@gmail.com

Диференційна діагностика ендогенних епізодичних психозів – надзвичайно актуальне завдання сучасної психіатричної теорії та практики з огляду на наявний патоморфоз психічних захворювань і тенденцію останніх років до неухильного розширення, трансформації уявлень про систематику та типологію. Встановлення правильного діагнозу вже на початку ендогенного захворювання є визначальним фактором адекватності та успішності наступних терапевтичних і соціально-реабілітаційних заходів, від яких залежить медико-соціальний прогноз та якість життя пацієнтів.

Мета роботи – компаративний аналіз клініко-психопатологічних характеристик станів ремісії в пацієнтів, які страждають на шизофренію, шизоафективний розлад (ШАР) та афективні розлади (АР).

Матеріали та методи. На базі КУ «Обласна клінічна психіатрична лікарня» ЗОР обстежили 49 пацієнтів, які страждають на АР (31 пацієнт з діагнозом біполярний афективний розлад і 18 осіб із діагнозом рекурентний депресивний розлад), 76 пацієнтів зі встановленим діагнозом шизоафективний розлад, 96 пацієнтів із діагнозом параноїдна шизофренія, епізодичний тип перебігу, в яких структура епізодів хвороби відрізнялася вираженням афективним компонентом. Обов'язковим критерієм включення у вибірку для обох груп був стан клінічної ремісії з редукцією психотичної симптоматики. Основні методи дослідження: клініко-катамнестичний, клініко-психопатологічний, медико-статистичний аналіз.

Результати. Результати показали наявність у пацієнтів із періодичними ендогенними психозами у стані ремісії негативних, загальних і продуктивних розладів, що належать до патоперсоніологічних трансформацій. Нозоспецифічне зростання ступеня вираженості патоперсоніологічних трансформацій зафіксовано в напрямі АР–ШАР–шизофренія. Наявна невідповідність цій тенденції (збільшення вираженості психопатологічної симптоматики у напрямі АР–ШАР–шизофренія) за окремими показниками субшкали позитивних розладів (Р4 (Збудливість) та Р5 (Ідеї величії)). Профіль патоперсоніологічних трансформацій при ШАР має найскладнішу структуру у групі періодичних ендогенних психозів.

Висновки. Вивчення стійких патоперсоніологічних трансформацій зазначених контингентів сприятиме підвищенню точності диференційної діагностики у групі періодичних ендогенних психозів, призводячи до поліпшення ефективності здійснюваних лікувально-реабілітаційних заходів.

Ключевые слова: шизофрения, шизоаффективное расстройство, аффективные расстройства, дифференциальная диагностика, компаративный анализ.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 696–700

Психопатологические проявления эндогенных психозов в состоянии ремиссии/интермиссии как предиспозиционный фактор персоніологических трансформаций (компаративный анализ)

Н. Е. Хомицкий

Дифференциальная диагностика эндогенных периодических психозов представляет собой чрезвычайно актуальную задачу современной психиатрической теории и практики ввиду патоморфоза психических заболеваний и тенденции последних лет к неуклонному расширению и трансформации представлений про систематику и типологию. Установление правильного диагноза уже в начале эндогенного заболевания – определяющий фактор адекватности и успешности дальнейших терапевтических и социально-реабилитационных мероприятий, от которых зависит медико-социальный прогноз и качество жизни пациентов.

Цель работы – компаративный анализ клинико-психопатологических характеристик состояний ремиссии у пациентов с шизофренией, шизоаффективным расстройством (ШАР) и аффективными расстройствами (АР).

Материалы и методы. На базе КУ «Областная клиническая психиатрическая больница» ЗОС обследовали 49 пациентов, страдающих АР (31 пациент с диагнозом биполярное аффективное расстройство и 18 больных с диагнозом рекуррентное депрессивное расстройство), 76 пациентов с установленным диагнозом шизоаффективное расстройство, 96 пациентов с диагнозом параноидная шизофрения, эпизодическое течение, у которых структура эпизодов болезни отличалась выраженным аффективным компонентом. Обязательный критерий включения в выборку – состояние клинической ремиссии с редукцией психотической симптоматики. Основные методы исследования: клинико-катамнестический, клинико-психопатологический, медико-статистический анализ.

Результаты. Результаты позволили установить наличие у пациентов с периодическими психозами в состоянии ремиссии негативных, общих и продуктивных расстройств, которые относятся к патоперсоніологическим трансформациям. Нозоспецифическое увеличение степени выраженности патоперсоніологических трансформаций зафиксировано в направлении АР–ШАР–шизофрения. Имеет место несоответствие этой тенденции (возрастание выраженности психопатологической симптоматики в направлении АР–ШАР–шизофрения) по отдельным показателям субшкалы позитивных расстройств (Р4 (Возбудимость) и Р5 (Идеи величия)). Профиль патоперсоніологических трансформаций при ШАР в группе периодических эндогенных психозов имеет наиболее сложную структуру.

Выводы. Изучение стойких патоперсоніологических трансформаций указанных контингентов будет способствовать повышению точности дифференциальной диагностики в группе периодических эндогенных психозов и приведет к повышению эффективности осуществляемых лечебно-реабилитационных мероприятий.

Psychopathological manifestations of endogenous psychoses in remission / intermission state as a predispositional factor to personological transformations (comparative analysis)

M. Ye. Khomitskyi

Differential diagnosis of endogenous episodic psychoses is an extremely important task of modern psychiatric theory and practice in view of the existing pathomorphosis of mental illness and tendency of the recent years to steady expansion and transformation of ideas about taxonomy and typology. To make the correct diagnosis at the onset of endogenous illness is a significant factor for adequate and successful further therapeutic and social rehabilitation measures, which determine the medical and social prognosis and the quality of patients' life.

The aim of this study was a comparative analysis of the clinical and psychopathological characteristics of remission states in patients suffering from schizophrenia, schizoaffective disorder (SAD) and affective disorders (AD).

Contingents and methods. 49 patients suffering from AD (31 patients were diagnosed with bipolar affective disorder and 18 – with recurrent depressive disorder), 76 patients with diagnosis of schizoaffective disorder and 96 patients – paranoid schizophrenia, episodic type of course were examined on the basis of the Regional Clinical Psychiatric Hospital (Zaporizhzhia). The structure of the disease episodes was characterized by a pronounced affective component in all studied patients. The mandatory inclusion criterion for both groups was the state of clinical remission with psychotic symptoms reduction. The main methods of examination were clinical-catamnestic and clinical-psychopathological as well as medical-statistical analysis.

Results. The obtained results allowed to reveal the presence of negative, general and productive disorders in patients with periodic endogenous psychoses in the state of remission, which are related to pathopersonological transformations. Nosologically specific increase in pathopersonological transformations severity was recorded in the AD-SAD-schizophrenia direction. There was a discrepancy between the aforementioned tendency (the increase in psychopathological symptoms severity in the AD-SAD-schizophrenia direction) and some indicators of positive disorders subscale (P4 (Excitement) and P5 (Grandiosity)). The profile of pathopersonological transformations in SAD had the most complex structure in the group of periodic endogenous psychoses.

Conclusions. The study of stable pathopersonological transformations of these contingents would help to increase the accuracy of differential diagnosis in the group of periodic endogenous psychoses, leading to enhanced efficiency of the treatment and rehabilitation measures undertaken.

Key words:

schizophrenia, schizoaffective disorder, affective disorders, differential diagnosis, comparative analysis.

Zaporozhye

medical journal

2018; 20 (5), 696–700

Сучасна психіатрична клініка демонструє тенденцію до стандартизації фармакотерапевтичних підходів до лікування психічно хворих [1,3]. Цей напрям терапії, починаючи з середини ХХ сторіччя, став парадигмою психіатричної допомоги, дав клініці універсальні інструменти для подолання продуктивних психопатологічних проявів. Нині нівелювання психомоторних і поведінкових, афективних і маячних розладів де-факто є питанням підбору конгруентної комбінації фармакологічних факторів. Втім, проблема терапевтичної корекції негативної симптоматики, що є ідентифікуючою щодо найскладнішої групи розладів – психопатології ендегенного спектра, не має конгруентного вирішення [8,11].

Окрім терапевтичних труднощів, ця група психічних розладів в умовах відсутності даних щодо патогенетичних механізмів і параклінічних корелятивів, формує диференційно-діагностичну проблематику як у контексті розрізнення із розладами іншого генезу, так і всередині ендегенного кластера психопатології [2,4,5]. Як наслідок терапевтичного патоморфозу, в умовах ініціального призначення фармакологічних препаратів, що ефективно ліквідують порушення сприйняття, гострі афективні та маячні розлади, клінічна диференціація, котра є єдино можливою в компетенції психіатрії, більше не може спиратися на продуктивні симптоми.

У цьому контексті постає питання пошуку таких маркерів патогномонічності психопатологічних прошень, що не можуть бути викривлені активною фармакологічною терапією. Нині ця проблема має високий ступінь розробленості тільки в контексті шизофренії, де вона має специфічну представленість, а саме шизофренічний дефект особистості [7,9]. Втім відмінності негативної симптоматики між окремими клінічними формами цієї нозології ще недостатньо відомі.

Незважаючи на те, що саму концепцію негативної симптоматики зазвичай сприймають тільки в контексті шизофренії, а її наявність заперечують у структурі інших ендегенних розладів, пошук її аналогів органічного, екзогенного та психогенного (нозогенного) генезу є перспективним напрямом сучасної психіатрії.

Мета роботи

Здійснення компаративного аналізу клініко-психопатологічних характеристик станів ремісії в пацієнтів, які страждають на шизофренію, шизоафективний розлад (ШАР) та афективні розлади (АР).

Матеріали і методи дослідження

На базі КУ «Обласна клінічна психіатрична лікарня» ЗОР обстежили 221 пацієнта (102 чоловіки та 119 жінок), які раніше стаціонарно лікувались у цьому закладі та перебувають на диспансерному обліку. Хворих поділили на групи: 1 – 49 осіб, які страждають на АР (31 пацієнт з діагнозом біполярний афективний розлад, 18 з діагнозом рекурентний депресивний розлад); 2 – 76 пацієнтів зі встановленим діагнозом шизоафективний розлад; 3 – 96 хворих із діагнозом параноїдна шизофренія, епізодичний тип перебігу, в яких структура епізодів хвороби відрізнялася вираженим афективним компонентом. Діагностику цих захворювань здійснили згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10 перегляду (МКХ-10). Середній вік у вибірці становив $37,3 \pm 8,9$ року. Різниця між групами за віком і статтю не була клінічно значуща. Обов'язковим критерієм включення у вибірку був стан клінічної ремісії з редукцією психотичної симптоматики.

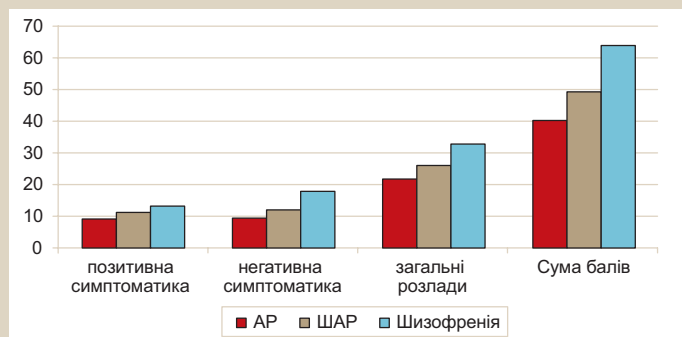
Основні методи дослідження: клініко-катамнестичний, клініко-психопатологічний, медико-статистичний аналіз.

Таблиця 1. Вираженість психопатологічної симптоматики у групах порівняння (за PANSS)

Ознака	Вираженість в балах		
	Група 1 (n = 49)	Група 2 (n = 76)	Група 3 (n = 96)
P1 Маячні ідеї	1,31 ± 0,54	1,39 ± 0,59	1,96 ± 0,79††
P2 Концептуальна дезорганізація	1,41 ± 0,59	1,62 ± 0,63	2,70 ± 0,96††
P3 Галюцинаторна поведінка	1,06 ± 0,38	1,13 ± 0,44	1,65 ± 0,66††
P4 Збудливість	1,45 ± 0,84	1,88 ± 0,92‡	1,51 ± 0,75
P5 Ідеї величч	1,31 ± 0,78	1,92 ± 0,92‡	1,59 ± 0,80
P6 Підозрілість	1,31 ± 0,78**	1,74 ± 0,88**	2,19 ± 0,93**
P7 Ворожість	1,37 ± 0,68‡	1,66 ± 0,70	1,69 ± 0,74
Сума за субшкалою позитивної симптоматики	9,22 ± 3,03**	11,34 ± 2,96**	13,29 ± 3,11**
N1 Сплощення афекту	1,41 ± 0,74**	1,99 ± 0,74**	3,10 ± 1,33**
N2 Зниження емоційної залученості	1,35 ± 0,77**	1,89 ± 0,76**	2,72 ± 1,04**
N3 Зниження комунікабельності	1,31 ± 0,56**	1,58 ± 0,59**	2,71 ± 1,16**
N4 Пасивна/апатична соціальна самоізоляція	1,12 ± 0,73**	1,62 ± 0,85**	2,79 ± 0,6**
N5 Порушення абстрактного мислення	1,37 ± 0,83*	1,78 ± 0,87*	2,19 ± 1,16*
N6 Зниження спонтанності та мовної активності	1,35 ± 0,60	1,43 ± 0,66	2,40 ± 1,33††
N7 Стереотипність мислення	1,55 ± 0,72††	1,82 ± 0,72	2,08 ± 1,00††
Сума балів за субшкалою негативної симптоматики	9,46 ± 3,21**	12,11 ± 3,19**	17,99 ± 5,25**
G1 Соматична занепокоєність (іпохондричність)	1,61 ± 0,56	1,39 ± 0,52	1,65 ± 0,82
G2 Тривожність	1,82 ± 0,87	1,57 ± 0,74††	1,92 ± 0,82††
G3 Ідеї провини	1,18 ± 0,50‡	1,28 ± 0,56	1,35 ± 0,56‡
G4 Внутрішнє напруження	1,45 ± 0,74‡	1,55 ± 0,70	1,79 ± 0,82‡
G5 Манірність	1,37 ± 0,73**	1,75 ± 0,80**	2,31 ± 0,95**
G6 Депресія	1,37 ± 0,65‡	1,47 ± 0,68	1,63 ± 0,70‡
G7 Рухова загальмованість	1,22 ± 0,65**	1,55 ± 0,70**	1,94 ± 0,90**
G8 Відмова від взаємодії (негативізм)	1,12 ± 0,62**	1,53 ± 0,70**	2,02 ± 0,88**
G9 Незвичайний зміст мислення	1,37 ± 0,72**	1,80 ± 0,75**	2,35 ± 0,83**
G10 Дезорієнтування	1,12 ± 0,43	1,22 ± 0,48	1,21 ± 0,54
G11 Дефіцит уваги	1,43 ± 0,77††	1,84 ± 0,78	2,06 ± 0,92
G12 Порушення критики	1,69 ± 0,89**	2,68 ± 0,77**	3,25 ± 1,11**
G13 Порушення волі	1,18 ± 0,63**	1,59 ± 0,70**	2,73 ± 1,12**
G14 Зниження контролю над імпульсами (інстинктами)	1,37 ± 0,80‡	1,76 ± 0,86	1,71 ± 0,77
G15 Аутизація	1,18 ± 0,76**	1,71 ± 0,81**	2,75 ± 1,15**
G16 Активна соціальна ізоляція (соціальні фобії та страхи)	1,37 ± 0,71	1,50 ± 0,77	2,35 ± 0,99††
Сума за субшкалою загальних розладів	21,86 ± 6,88**	26,19 ± 6,76**	33,02 ± 8,32**
Загальна сума балів	40,54 ± 11,00**	49,64 ± 11,69**	64,30 ± 15,01**

* виділено ознаки з вірогідними розбіжностями при множинному порівнянні 1, 2 та 3 груп;

‡ виділено показники, які статистично відрізнялись від відповідних показників у двох інших групах або якщо показники у двох групах статистично відрізнялись між собою;

*, ‡, †: рівень статистичної вірогідності $p < 0,05$; **, ††: рівень статистичної вірогідності $p < 0,01$.**Рис. 1.** Результати порівняння вираженості психопатологічних розладів за PANSS.

Клініко-психопатологічний метод використали у формі вивчення клініко-анамнестичних даних (підтвердження стану ремісії на момент дослідження) та оцінювання стану пацієнтів за Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) [10].

Статистичний аналіз даних виконали методами клінічної та математичної статистики за допомогою програм MS Excel for Windows XP та SPSS 10.0.5 for Windows. При опрацюванні первинних даних використали математичні методи: критерій узгодженості Колмогорова–Смирнова, оцінка дисперсій за кожною шкалою з використанням критерію рівності Левене. Статистичні відмінності між групами для кількісних даних, що мають нормальний розподіл та рівні дисперсії, розраховували за t-критерієм Стюдента з поправкою Бонферроні для множинного порівняння незалежних груп.

Результати та їх обговорення

У контингентів, які взяли участь у дослідженні, виявили психопатологічні розлади різного ступеня вираженості, що належать до позитивних, негативних і загальних розладів за PANSS. Показники та результати порівняльного аналізу між групами обстеження наведені в таблиці 1.

За результатами порівняльного аналізу показників вираженості психопатологічної симптоматики за PANSS, виявили статистично вірогідні розбіжності між усіма групами порівняння за загальною сумою балів: $40,54 \pm 11,00$, $49,64 \pm 11,69$, $64,30 \pm 15,01$ у 1, 2 та 3 групах відповідно ($p < 0,01$, враховуючи поправку Бонферроні). Також вірогідні розбіжності між групами порівняння встановили за субшкалами позитивної, негативної симптоматики та субшкалами загальних розладів ($p < 0,01$, враховуючи поправку Бонферроні). Для субшкали позитивної симптоматики показники для 1, 2 та 3 груп дорівнювали $9,22 \pm 3,03$, $11,34 \pm 2,96$ та $13,29 \pm 3,11$ бала відповідно. За субшкалою негативної симптоматики показники для 1, 2 та 3 груп становили $9,46 \pm 3,21$, $12,11 \pm 3,19$ та $17,99 \pm 5,25$ бала. Для субшкали загальних розладів показники для 1, 2 та 3 груп дорівнювали $21,86 \pm 6,88$, $26,19 \pm 6,76$ та $33,02 \pm 8,32$ бала відповідно.

Результати порівняння вираженості психопатологічних розладів між групами порівняння за окремими субшкалами та за PANSS наведено на рис. 1.

Під час порівняльного аналізу показників окремих ознак субшкали негативної симптоматики виявили певні розбіжності (табл. 1). Показники групи 3 статистично вірогідно перевищували показники групи 1 та групи 2 ($p < 0,01$, враховуючи поправку Бонферроні) за P1 (Маячні ідеї): $1,96 \pm 0,79$, $1,31 \pm 0,54$ та $1,39 \pm 0,59$ бала відповідно; P2 (Концептуальна дезорганізація): $2,70 \pm 0,96$, $1,41 \pm 0,59$ та $1,62 \pm 0,63$ бала відповідно; P3 (Галюцинаторна поведінка): $1,65 \pm 0,66$, $1,06 \pm 0,38$ та $1,13 \pm 0,44$ відповідно. Статистично значущі відмінності ($p < 0,01$, враховуючи поправку Бонферроні) між усіма групами виявили за P6 (Підозрілість): група 3 ($2,19 \pm 0,93$) > група 2 ($1,74 \pm 0,88$) > група 1 ($1,31 \pm 0,78$). Показник за P7 (Ворожість) у групі 1 дорівнював $1,37 \pm 0,68$ і був нижчим ($p < 0,05$, враховуючи поправку Бонферроні), ніж у групах 2 та 3 ($1,66 \pm 0,70$

та $1,69 \pm 0,74$ відповідно). Відмінності групи 2 полягали у статистично значущій перевазі ($p < 0,05$, враховуючи поправку Бонферроні) показників P4 (Збудливість) та P5 (Ідеї величі). За P4 цей показник у 1, 2 та 3 групі становив $1,45 \pm 0,84$, $1,88 \pm 0,92$ та $1,51 \pm 0,75$ бала відповідно; за P5 – $1,31 \pm 0,78$, $1,92 \pm 0,92$ та $1,59 \pm 0,80$ бала.

Результати порівняльного аналізу складових субшкали негативної симптоматики свідчать про наявність статистично значущих відмінностей між усіма групами порівняння за п'ятьма з семи окремих ознак, а також чітке зростання показників від групи 1 до групи 3. Так, за шкалою N1 (Сплощення афекту) показник для групи 1 становив $1,41 \pm 0,74$ бала, для групи 2 – $1,99 \pm 0,74$ бала, для групи 3 – $3,10 \pm 1,33$ бала ($p < 0,01$, враховуючи поправку Бонферроні). За N2 (Зниження емоційної залученості) показники дорівнювали $1,35 \pm 0,77$, $1,89 \pm 0,76$ та $2,72 \pm 1,04$ бала відповідно ($p < 0,01$, враховуючи поправку Бонферроні). За N3 (Зниження комунікабельності): $1,31 \pm 0,56$, $1,58 \pm 0,59$, $2,71 \pm 1,16$ бала ($p < 0,01$). За N4 (Пасивна/апатична соціальна самоізоляція): $1,12 \pm 0,73$, $1,62 \pm 0,85$ та $2,79 \pm 0,60$ бала ($p < 0,01$). За N5 (Порушення абстрактного мислення) рівень порушень досягав $1,37 \pm 0,83$, $1,78 \pm 0,87$, $2,19 \pm 1,16$ ($p < 0,05$). Порушення за N6 (Зниження спонтанності та мовної активності) дорівнювали $1,35 \pm 0,60$, $1,43 \pm 0,66$ та $2,40 \pm 1,33$ для 1, 2 та 3 груп відповідно. Показник в групі 3 був статистично вірогідним більшим, ніж показники груп 1 та 2 ($p < 0,01$). Статистично значущі відмінності ($p < 0,01$) виявили також між 1 та 3 групами за N7 (Стереотипність мислення): $1,55 \pm 0,72$ та $2,08 \pm 1,00$ бала відповідно.

Спільна тенденція показників за окремими субшкалами та за сумарним показником PANSS (група 3 > група 2 > група 1) наявна за більшістю показників загальних розладів ($p < 0,01$, враховуючи поправку Бонферроні). Так, за G5 (Манірність) показники становили $1,37 \pm 0,73$, $1,75 \pm 0,80$, $2,31 \pm 0,95$ бала; G7 (Рухова загальмованість): $1,22 \pm 0,65$, $1,55 \pm 0,70$, $1,94 \pm 0,90$ бала; за G8 (Відмова від взаємодії (негативізм)): $1,12 \pm 0,62$, $1,53 \pm 0,70$, $2,02 \pm 0,88$ бала; G9 (Незвичайний зміст мислення): $1,37 \pm 0,72$, $1,80 \pm 0,75$, $2,35 \pm 0,83$ бала; за G12 (Порушення критики): $1,69 \pm 0,89$, $2,68 \pm 0,77$, $3,25 \pm 1,11$ бала; G13 (Порушення волі): $1,18 \pm 0,63$, $1,59 \pm 0,70$, $2,73 \pm 1,12$ бала; за G15 (Аутизація): $1,18 \pm 0,76$, $1,71 \pm 0,81$, $2,75 \pm 1,15$ бала відповідно.

За іншими окремими показниками субшкали загальних розладів виявили такі відмінності. Між групою 1 і групою 3 наявні статистично значущі відмінності ($p < 0,05$) за G3 (Ідеї провини): $1,18 \pm 0,50$ та $1,35 \pm 0,56$ бала відповідно; G4 (Внутрішнє напруження): $1,45 \pm 0,74$ та $1,79 \pm 0,82$ бала; за G6 (Депресія) $1,37 \pm 0,65$ та $1,63 \pm 0,70$ бала відповідно. Показник групи 1 за G11 (Дефіцит уваги) був нижчим ($p < 0,05$) за відповідні показники у групах 2 та 3 ($1,43 \pm 0,77$, $1,84 \pm 0,78$, $2,06 \pm 0,92$), як і за G14 (Зниження контролю над імпульсами (інстинктами)): ($1,37 \pm 0,80$, $1,76 \pm 0,86$, $1,71 \pm 0,77$), ($p < 0,05$). Статистично значущі ($p < 0,01$) відмінності наявні між групами 2 та 3 за G2 (Тривожність): $1,57 \pm 0,74$ та $1,92 \pm 0,82$ бала відповідно.

Результати, що отримали, корелюють із даними вітчизняних [6] та іноземних дослідників [11] і свідчать

про наявність у пацієнтів із періодичними ендегенними психозами в період ремісії стійкої дифузної психопатологічної симптоматики (позитивної, негативної та загальних розладів). За отриманими результатами, вираженість психопатологічної симптоматики відрізняється залежно від нозологічної належності та зростає в напрямі: афективні розлади – шизоафективний розлад – шизофренія. Ця тенденція до збільшення вираженості психопатологічних розладів чіткіше визначається за субшкалами негативних і загальних розладів. Поліморфізм, стійкість і відносно невисокий рівень (не більше ніж 3 бали за окремими ознаками шкали PANSS) дають змогу кваліфікувати такі зміни як патоперсоналогічні трансформації. З огляду на наявність певного континууму вираженості психопатологічних розладів, найбільші складнощі нозологічного відокремлення виникають під час діагностики шизоафективного розладу. Специфічним маркером цієї нозологічної одиниці можна вважати показники P4 (Збудливість) та P5 (Ідеї величі), вираженість яких більша, ніж при афективних розладах та шизофренії.

Висновки

Виконали порівняльний аналіз психопатологічної симптоматики в період ремісії в пацієнтів, які страждають на АР, ШАР та шизофренію, що дало змогу виявити закономірності.

1. У пацієнтів із періодичними ендегенними розладами в період ремісії наявні стійкі позитивні, негативні та загальні розлади за PANSS різного ступеня вираженості.

2. Поліморфізм, стійкість і відносно невисокий рівень (не більше ніж 3 бали за окремими ознаками шкали PANSS) дали можливість кваліфікувати позитивні, негативні й загальні розлади за PANSS як патоперсоналогічні трансформації.

3. Нозоспецифічне зростання ступеня вираженості патоперсоналогічних трансформацій за субшкалами позитивних, негативних і загальних розладів за PANSS зафіксовано в напрямі АР–ШАР–шизофренія ($p < 0,01$).

4. Наявна невідповідність цій тенденції (зростання вираженості психопатологічної симптоматики в напрямі АР–ШАР–шизофренія) за окремими показниками субшкали позитивних розладів: наявність при ШАР порушень за P4 (Збудливість) та P5 (Ідеї величі) за PANSS, вираженість яких більша ($p < 0,05$), ніж при афективних розладах і шизофренії.

5. Профіль патоперсоналогічних трансформацій при ШАР має найскладнішу структуру у групі періодичних ендегенних психозів та є маркером нозоспецифічної патогномонічності психопатологічних процесів.

Перспективи подальших досліджень. Результати роботи дають змогу констатувати наявність стійких патоперсоналогічних трансформацій при періодичних ендегенних психозах, вираженість і структура яких мають суттєві відмінності, що може бути використано під час диференційної діагностики цих розладів. Для підтвердження специфічності, визначення структури та типології названих змін необхідне комплексне дослідження контингентів із використанням клініко-психопатологічних і медико-психологічних методик із ретельним медико-статистичним аналізом результатів.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Коморбідність психічної та іншої патології» № держреєстрації 0117U006966 (2016–2021 pp.).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Хоміцький М. Є., канд. мед. наук, доцент каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Хоміцький Н. Е., канд. мед. наук, доцент каф. психиатрии, психотерапии, общей и медицинской психологии, наркологии и сексологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Khomitskyi M. Ye., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 28.12.2017

Після доопрацювання / Revised: 22.02.2018

Прийнято до друку / Accepted: 01.03.2018

Список литературы

- [1] Костюкова Е.Г. Современная диагностика и терапия биполярного аффективного расстройства: от доказательных научных исследований к клинической практике / Е.Г. Костюкова, С.Н. Мосолов // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. проф. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 491–528.
- [2] Критская В.П. Патопсихология шизофрении / В.П. Критская, Т.К. Мелешко. – М.: ИП РАН, 2015. – 389 с.
- [3] Марута Н.О. Когнітивні порушення у хворих на біполярний афективний розлад (клініка, діагностика, терапія) / Н.О. Марута, Г.М. Вербенко // Здоров'я України. – 2017. – №3. – С. 32–34.
- [4] Мучник П.Ю. Типичные врачебные ошибки в дифференциальной диагностике эндогенных психозов / П.Ю. Мучник, Е.В. Снедков // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2013. – №2. – С. 32–36.
- [5] Підкоритов В.С. Особливості діагностики шизоафективного розладу серед спектра афективно-параноїдних станів / В.С. Підкоритов, С.О. Сазонов, Н.А. Байбарак // Медична психологія. – 2014. – Т. 9. – №3. – С. 71–77.
- [6] Підкоритов В.С. Предиктори та особливості клінічної картини повторних нападів шизоафективного розладу / В.С. Підкоритов, О.С. Серікова // Український вісник психоневрології. – 2017. – Т. 25. – Вип. 1(90). – С. 142–143.
- [7] Формализованная диагностика биполярного аффективного расстройства у больных с приступообразной шизофренией и шизоаффективным расстройством / С.Н. Мосолов, А.А. Шафаренко, А.В. Ушкалова и др. // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – №3. – С. 2–7.
- [8] Чугунов В.В. Истинный патоморфоз психиатрической клиники / В.В. Чугунов // Український вісник психоневрології. – 2012. – Т. 20. – Вип. 3. – С. 233–234.
- [9] Emotion recognition deficits in schizophrenia-spectrum disorders and psychotic bipolar disorder: Findings from the bipolar-schizophrenia network on intermediate phenotypes (B-SNIP) / A.C. Ruocco, J.L. Reilly, L.H. Rubinet al. // Study Schizophr Res. – 2014. – Vol. 158. – Issue. 1–3. – P. 105–12.
- [10] Kay S.R. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia / S.R. Kay, A. Fiszbein, L.A. Opler // Schizophrenia Bulletin (Oxford). – 1987. – Vol. 13. – Issue 2. – P. 261–276.
- [11] Thaler N.S. Social cognition and functional capacity in bipolar disorder and schizophrenia / N.S. Thaler, G.P. Sutton, D.N. Allen // Psychiatry Research. – 2014. – Vol. 220(1–2). – P. 309–14.

References

- [1] Kostyukova, E. G., & Mosolov, S. N. (2012) Sovremennaya diagnostika i terapiya bipolyarnogo affektivnogo rasstrojstva: ot dokazatel'nykh nauchnykh issledovanij k klinicheskoy praktike [Modern diagnosis and treatment of bipolar disorder: evidence from research to clinical practice]. *Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstrojstv (dokazatel'naya medicina – klinicheskoy praktike)*. S.N. Mosolova (Ed), (P. 491–528). Moscow: *Social'no-politicheskaya mys'*. [in Russian].
- [2] Kritskaya, V. P., & Meleshko, T. K. (2015) *Patopsikhologiya shizofrenii [Pathopsychology of schizophrenia]*. Moscow. [in Russian].
- [3] Maruta, N. O., & Verbenko, G. N. (2017). Kognityvni porushennia u khvorykh na bipoliarnyi afektyvnyi rozlad (klinika, diahnostyka, terapiia) [Cognitive impairments in patients with bipolar affective disorder (clinical features, diagnosis, therapy)]. *Zdorovia Ukrainy*, 3, 32–34. [in Ukrainian].
- [4] Muchnik, P. Yu., & Snedkov, E. V. (2013). Tipichnye vrachebnye oshibki v differencial'noj diagnostike e'ndogenynykh psikhozov [The study of differential diagnosis of endogenous mental disorders in hospital practice]. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psikhologii*, 2, 32–36. [in Russian].
- [5] Pidkorytov, V. S., Sazonov, S. O., & Baybarak, N. A. (2014). Osoblyvosti diahnostyky shyzoafektyvnoho rozladu sered spektru afektyvno-paranoidnykh staniv [Diagnostic features of schizoaffective disorder in the spectrum of affective-paranoid states]. *Medychna psykholohia*, 9(3), 71–77. [in Ukrainian].
- [6] Pidkoritov V. S., Serikova O. S. (2017). *Predyktoiry ta osoblyvosti klinichnoi kartyny povtornykh napadiv shyzoafektyvnoho rozladu* [Predictors and peculiarities of the clinical picture of recurrent attacks of schizoaffective disorder]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrologii*, 25, 1(90), 142–143. [in Ukrainian].
- [7] Mosolov, S. N., Shafarenko, A. A., Ushkalova, A. V., Alfimov, P. V., & Kostyukova, A. B. (2014). Formalizovannaya diagnostika bipolyarnogo affektivnogo rasstrojstva u bol'nykh s pristupoobraznoy shizofreniej i shizoafektivnym rasstrojstvom [Formalized diagnosis of bipolar disorder in patients with paroxysmal schizophrenia and schizoaffective disorder]. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstrojstv*, 3, 2–7. [in Russian].
- [8] Chugunov, V. V. (2012) Istinniy patomorfоз psikiatricheskoy kliniki [The true pathomorphosis of a psychiatric clinic]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrologii*, 20(3), 233–234. [in Russian].
- [9] Ruocco, A. C., Reilly, J. L., Rubin, L. H., Daros, A. R., Gershon, E. S., Tamminga, C. A., et al. (2014) Emotion recognition deficits in schizophrenia-spectrum disorders and psychotic bipolar disorder: Findings from the bipolar-schizophrenia network on intermediate phenotypes (B-SNIP). *Study Schizophr Res.*, 158(1–3), 105–112. doi: 10.1016/j.schres.2014.07.001.
- [10] Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin (Oxford)*, 13(2), 261–276.
- [11] Thaler, N. S., Sutton, G. P., & Allen, D. N. (2014) Social cognition and functional capacity in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Research*, 220(1–2), 309–14. doi: 10.1016/j.psychres.2014.08.035.

Визначення частоти хромосомних аберацій і динаміки асоціацій акроцентричних хромосом у дітей, які хворі на цукровий діабет 1 типу

Р. Ф. Єрьоменко¹, В. І. Ковальова¹, О. М. Литвинова¹, О. О. Паламарчук¹,
В. С. Литвинов²

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна, ²Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

Нині в Україні майже 1 млн хворих на цукровий діабет (ЦД), але реальна кількість хворих у 2–3 рази більша, оскільки діагностика цього захворювання здійснюється, як правило, вже на стадії вираженого патологічного процесу.

Мета роботи – дослідити кількісні та якісні цитогенетичні показники в лімфоцитах периферичної крові дітей, які хворі на цукровий діабет 1 типу.

Матеріали та методи. Цитогенетичне дослідження виконали 30 дітям віком від 5 до 17 років, які хворі на цукровий діабет 1 типу, та 40 практично здоровим одноліткам. Асоціації акроцентричних хромосом (ААХ) оцінювали за допомогою критеріїв, що розроблені К. D. Zang та Е. Back (1968). Аналіз метафазних пластинок виконали за допомогою бінокулярного мікроскопа фірми LeicaGalenIII (Австрія), окуляр $\times 15$, об'єктив $\times 100$, бінокулярна насадка $\times 1,25$. Результати статистично опрацьовані за допомогою пакетів прикладних програм Excel, SPSS Statistica 17,0.

Результати. Встановлені зміни стабільності генома соматичних клітин дітей, які хворі на ЦД 1 типу. Так, спонтанний рівень хромосомних аберацій в основній і контрольній групах перебував у межах 3,66 % та 0,96 % відповідно та вірогідно ($p < 0,005$) перевищував контрольні показники. У дітей виявили геномні порушення: поліплоїдію та гіпоплоїдію, а також зменшення KL_{0+2} , – що свідчить про зниження імунореактивності організму хворих дітей і дає можливість вважати їх особами із вторинним імунodefіцитом.

Висновки. Спонтанний рівень хромосомних аберацій у лімфоцитах периферичної крові дітей, які хворі на ЦД 1 типу, вірогідно перевищував контрольні показники. Під час цитогенетичного обстеження дітей, які хворі на ЦД 1 типу, виявили геномні порушення у вигляді поліплоїдних клітин, що не визначали в контрольній групі. У групі обстежених визначили також зміну стабільності генома у вигляді гіпоплоїдної анеуплоїдії. У дітей, які страждають на ЦД 1 типу, виявили зниження здатності акроцентричних хромосом вступати в асоціації, що дає можливість вважати їх особами з вторинним імунodefіцитом.

Ключові слова:

цукровий діабет 1 типу, хромосомні аберації, поліплоїдія, анеуплоїдія.

Запорізький медичний

журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 701–707

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.5.141719

E-mail:

klinlab@nuph.edu.ua

Определение частоты хромосомных aberrаций и динамики ассоциаций акроцентрических хромосом у детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа

Р. Ф. Еременко, В. И. Ковалева, О. Н. Литвинова, О. А. Паламарчук, В. С. Литвинов

В Украине около 1 млн больных сахарным диабетом (СД), но реальное их количество в 2–3 раза больше, так как диагностика этого заболевания осуществляется, как правило, уже на стадии выраженного патологического процесса.

Цель работы – исследовать количественные, качественные цитогенетические показатели в лимфоцитах периферической крови детей, больных сахарным диабетом 1 типа.

Материалы и методы. Цитогенетическое исследование выполнено у 30 детей в возрасте от 5 до 17 лет, больных сахарным диабетом 1 типа, и у 40 практически здоровых сверстников. Ассоциации акроцентрических хромосом (ААХ) оценивали с помощью критериев, разработанных К. D. Zang та Е. Back (1968). Анализ метафазных пластинок проводили с помощью бинокулярного микроскопа фирмы Leica Galen III (Австрия), окуляр $\times 15$, объектив $\times 100$, бинокулярная насадка $\times 1,25$. Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакетов прикладных программ Excel, SPSS Statistica 17,0.

Результаты. Установлены изменения стабильности генома соматических клеток детей, больных СД 1 типа. Так, спонтанный уровень хромосомных aberrаций в основной и контрольной группах находился в пределах 3,66 % и 0,96 % соответственно и достоверно превышал контрольные показатели ($p < 0,005$). У детей установлены геномные нарушения в виде полиплоидии и гипоплоидии, а также уменьшение KL_{0+2} , что свидетельствует о снижении иммунореактивности организма больных детей и позволяет отнести их к лицам с вторичным иммунodefіцитом.

Выводы. Спонтанный уровень хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови детей, больных СД 1 типа, достоверно превышал контрольные показатели. При цитогенетическом обследовании детей, больных СД 1 типа, установлены геномные нарушения в виде полиплоидных клеток, которые не определены в контрольной группе. В группе обследованных установлены также изменения стабильности генома в виде гипоплоидной анеуплоидии. У детей, больных СД 1 типа, отмечено снижение способности акроцентрических хромосом вступать в ассоциации, что позволяет считать их лицами с вторичным иммунodefіцитом.

Ключевые слова:

сахарный диабет 1 типа, хромосомные aberrации, полиплоидия, анеуплоидия.

Запорожский медицинский

журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 701–707

Determination of the chromosome aberrations frequency and the dynamics of acrocentric chromosomes associations in children with type I diabetes

R. F. Yeromenko, V. I. Kovalova, O. M. Lytvynova, O. O. Palamarchuk, V. S. Lytvynov

To date, it's known that in Ukraine there are about 1 million patients with diabetes, but their real number is 2–3 times more, since this disease is usually diagnosed at the stage of already manifested pathological process. Unfortunately, diabetes mellitus

Key words:

type 1 diabetes, chromosome aberrations, polyploidy, aneuploidy.

remains an incurable disease, but it is possible to prolong life of patients or improve its quality by preventing or delaying its complications.

Objective. To study quantitative and qualitative cytogenetic indices in peripheral blood lymphocytes of children with type 1 diabetes mellitus.

Materials and methods. Cytogenetic study was performed in 30 children with type 1 diabetes aged from 5 to 17 years and 40 practically healthy peers. Associations of acrocentric chromosomes (AAX) were evaluated using criteria developed by K. D. Zang and E. Back (1968). Metaphase plate analysis was performed using a Leica Galen III binocular microscope (Austria), an eyepiece of $\times 15$, a lens of $\times 100$, a binocular nozzle of $\times 1.25$. The statistical processing of the results was carried out using Excel application packages, SPSS Statistica 17.0.

Results. Changes in the somatic cells genome stability of children with type 1 diabetes have been revealed. Thus, the spontaneous level of chromosomal aberrations in the main and control groups was within 3.66 % and 0.96 %, respectively, and significantly exceeded the control indices ($P < 0.005$). In children, genomic abnormalities in the form of polyploidy and hypoploidy, as well as a decrease in CL_{0+27} , were found, which indicates a decrease in the immunoreactivity of the sick children organism and allows to consider them as persons with secondary immunodeficiency.

Conclusions. The spontaneous level of chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes in children with type 1 diabetes significantly exceeded the control indices. Cytogenetic examination of children with type 1 diabetes has revealed genomic disorders in the form of polyploid cells, which have not been detected in the control group. Changes in the genome stability in the form of hypoploid aneuploidy have also been found in the examined group. In children with type 1 diabetes a decrease in the acrocentric chromosomes ability to join associations has been identified, which makes it possible to consider these children as persons with secondary immunodeficiency.

Початок третього тисячоліття ознаменувався усвідомленням людством істинних масштабів загрози, якою є цукровий діабет (ЦД). Захворювання, поширюючись зі швидкістю епідемії, повсюдно потребує колосальних затрат – прямих та непрямих витрат для його лікування в різних країнах світу становлять 10–15 % від бюджету охорони здоров'я. Враховуючи зростання темпів захворювання, Міжнародна федерація діабету прогнозує, що за відсутності профілактичних заходів можливий розвиток ситуації, коли економічні витрати, необхідні для лікування ЦД, перевищать прибутки від економічного зростання всіх країн [1]. Кількість випадків ЦД 1, які щороку реєструють у світі, становить 218 000 осіб, щорічний приріст захворюваності дітей дорівнює 3 % [2].

Нині в Україні понад 1 млн хворих на цукровий діабет, але реальна кількість хворих у 2–3 рази більша, оскільки діагностика цього захворювання здійснюється, як правило, вже на стадії вираженого патологічного процесу. На жаль, діабет не виліковний, але можливо запобігти або відтермінувати його ускладнення, а отже, продовжити життя та поліпшити його якість [3,4].

За останні два десятиріччя досягнутий прогрес у дослідженнях генетичних основ цукрового діабету. Так, сканування генома виявило наявність різних хромосомних ділянок, пов'язаних із розвитком ЦД. За генетичною етіологією розрізняють 3 групи випадків захворювання на діабет: моногенні, полігенні (майже 90 % від усіх випадків) і мітохондріальні (пов'язані з мутаціями в мітохондріальній ДНК). Розвиток моногенних форм зумовлений мутацією в поодинокому гені. У полігенних форм вплив кожного гена, що залучений у розвиток діабету, незначний, генетична сприйнятливості визначається комбінацією алелів багатьох генів. Припускають, що в розвиток діабету 1 типу може бути залучено від 50 до 100 генів. Але для його розвитку цього недостатньо – необхідна сукупність генетичної сприйнятливості та вплив факторів довкілля [5,6].

Відомо, що майже 20 генів-кандидатів схильності до ЦД 1 картовано на хромосомі 11p15(1DDM2) та 6q15(1DDM2), ген інсуліну – на хромосомі 11p15(1DDM) [7]. Не відомо, який механізм призводить до мутацій у

генах факторів транскрипції та є причиною розвитку ЦД. З'являється все більше доказів, що ядерні фактори гепатоцитів відіграють ключову роль у розвитку, регуляції проліферації та метаболізму β -клітин. Поеднання цих факторів, імовірно, призводить до прогресування порушення функції β -клітин. Понад 300 різних мутацій, які призводять до розвитку MODY 3, виявлені як у кодуючій послідовності, так і в промоторі гена HNF1A [8].

У деяких дослідженнях показано [9], що у людини, яка народилася з генетичною схильністю, під впливом провокуючих факторів довкілля виникають імунологічні порушення в β -клітинах – інсуліт, який проявляється появою аутореактивних Т-клітин та аутоантитіл, з поступовим руйнуванням β -клітин, зниженням інсулінової секреції та розвитком ЦД 1 типу, коли вже загинуло 90 % клітин.

Нині накопичено досить даних про те, що в носіїв мутацій маніфестація діабету провокується факторами, котрі викликають зниження чутливості до інсуліну. До них належать такі стани, як період активного росту та статевого дозрівання, надлишкова маса тіла, інфекційний процес тощо [10–12].

Серед генетичних факторів особливу увагу привертає дослідження хромосомного апарату у хворих на ЦД 1 типу. Вивчення закономірностей появи асоціацій акроцентричних хромосом (AAX) людини давно привертало увагу вчених, але вперше цей феномен описаний Fergusson-Smith і Handmaker (1961) і отримав назву «супутньої асоціації».

Це питання вивчали й інші автори [13–15] для визначення імунореактивності організму людини, діагностики імунodefіцитних станів, для оцінювання Т-клітинного імунітету, а також проліферативної здатності лімфоцитів, оскільки у клітинах, які активно діляться, асоціацій акроцентричних хромосом немає або вони представлені двома акроцентричними хромосомами.

У деяких дослідженнях [16] показано, що в онкологічних хворих спостерігають підвищену асоціативну здатність хромосом, яка може призвести до нерозходження акроцентричних хромосом у мітозі, в результаті чого можуть виникати хромосомні перебудови (реципрокні транслокації, делеції тощо).

Асоціативну здатність хромосом вивчали й інші автори [17], які визначили, що середня кількість асоціюючих акроцентричних хромосом на клітину у хворих на ревматоїдний артрит у 1,7 раза нижча порівняно зі здоровими однолітками, що вказує на зниження проліферативної активності Т-лімфоцитів.

З початку 20-х років минулого сторіччя інсулінотерапія стала основним методом компенсації вуглеводного обміну при ЦД, значення якої зростає зі зниженням функції β-клітин підшлункової залози, але поряд із компенсацією вуглеводного обміну вона може призвести до таких негативних наслідків, як гіпоглікемія, зростання маси тіла, потребує від пацієнтів додаткових зусиль щодо контролю захворювання, знань і навичок. За останній час здійснили ряд клінічних досліджень, в яких оцінювали ефективність і безпечність інсулінів пролонгованої дії [18–20].

Мутагенною дією характеризується ряд лікарських препаратів, що постійно поповнюється. Так, дворічні дослідження канцерогенності інсуліну гларгіну, проведені в щурів, показали, що в місцях ін'єкцій у самців утворювалися гістоцити, але результати не дали можливості зробити остаточні висновки [16].

У дослідженнях, що здійснені у Великій Британії [21], показано: в пацієнтів із ЦД 2 типу постійна інсулінотерапія асоціюється зі значно підвищеним ризиком колоректального раку порівняно з хворими, які не отримували інсулін. У рамках іншого дослідження [22] показаний дозозалежний зв'язок щодо інсуліну гларгіну та ризику розвитку раку, але не щодо інших аналогів інсуліну або людського інсуліну.

Враховуючи це, дослідження кількісних і якісних цитогенетичних показників у лімфоцитах периферичної крові дітей, які хворі на ЦД 1 типу, є необхідним та актуальним, оскільки успіх лікування цукрового діабету визначає, з одного боку, прогноз життя пацієнтів, а з іншого, – зниження витрат на лікування цього тяжкого хронічного захворювання.

Мета роботи

Дослідити кількісні та якісні цитогенетичні показники в лімфоцитах периферичної крові дітей, які хворі на цукровий діабет 1 типу.

Матеріали і методи дослідження

Цитогенетичне обстеження виконали у 30 дітей віком від 5 до 17 років, які хворі на цукровий діабет 1 типу, та 40 практично здорових однолітків. Культивування лімфоцитів периферичної крові дітей здійснили відповідно до загальноприйнятого методу [23]. За 3 години до фіксації додавали колхіцин у концентрації 7,5 мкг/мл. Від кожної дитини аналізували до 100 метафазних пластинок. Враховували аберації хроматидного (поодинокі фрагменти – хроматидні делеції) та хромосомного (парні фрагменти – термінальні делеції, кільцеві хромосоми) типів. Анеуплоїдні клітини поділяли на гіпоплоїдні, які мали від 42 до 45 хромосом, біядиплоїдні клітини з 30–45 хромосомами та поліплоїдні, що мали понад 48 хромосом. Аналізували препарати, що забарвлені рутинним методом.

Асоціації акроцентричних хромосом оцінювали за допомогою критеріїв, що розроблені К. D. Zang та E. Back (1968). В їх основі – специфічне розміщення (AAX) у метафазі: короткі плечі акроцентричних хромосом орієнтовані одне до іншого та розміщені між ними без урахування супутників (сателітів), не перевищують розмір довгого плеча хромосоми з групи G, при паралельній або дуговій орієнтації осей хромосом центромери асоціюючих хромосом лежать на одній центромерній лінії (лінія, що проходить через центромеру, перпендикулярна осі хромосом). Загалом проаналізували 2853 метафази у хворих на цукровий діабет 1 типу та 3524 пластинки здорових однолітків. У дослідженні враховували рівень AAX, середню кількість асоціацій на клітину, загальне та середнє число хромосом, які беруть участь в асоціації (СЧААХ), розподіл асоціацій за їх кількістю. Коефіцієнт СЧААХ розраховували як відношення загальної кількості хромосом, що вступають в асоціації, до загальної кількості проаналізованих клітин [24]. Аналіз метафазних пластинок виконали за допомогою біокулярного мікроскопа фірми LeicaGalenIII (Австрія), окуляр ×15, об'єктив ×100, біокулярна насадка ×1,25.

Статистичне опрацювання результатів дослідження. Для визначення вірогідної різниці між наведеними групами встановили частоту хромосомних аберацій для кожної з них окремо. Порівняння цих груп виконали за допомогою критерію Стюдента [28].

Частота аберацій хромосом розрахована за допомогою середнього арифметичного:

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n} \quad (1)$$

x : окремі показники, n : кількість показників.

Похибку середнього розраховували за формулою:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} \quad (2)$$

У формулі використовували показник стандартного відхилення (стандартне відхилення для якісних ознак), які знаходили за формулою:

$$s = \sqrt{p\% (100 - p\%)}; \quad p\% = \frac{m}{n} 100\% \quad (3)$$

$p\%$: відсоток, m : число об'єктів, які належать до однієї категорії, n : обсяг вибірки.

Порівняння середнього арифметичного виконали за допомогою t-критерію Стюдента:

$$t = \frac{d}{s_d}, \quad \text{де } d = \bar{x}_1 - \bar{x}_2 \quad (4)$$

$\bar{x}_1$ і $\bar{x}_2$: середнє арифметичне груп, які порівнюються, s_d : статистична похибка різниці, яку розраховують за формулою:

$$s_d = \sqrt{s_{\bar{x}_1}^2 + s_{\bar{x}_2}^2} \quad (5)$$

Число ступенів свободи груп, які порівнюються, $df = n_1 + n_2 - 2$. Якщо $t_{\text{факт}} \geq t_{\text{табл}}$, то H_0 (нульова гіпотеза) відхиляється на прийнятому рівні значущості p .

Таблиця 1. Частота хромосомних аберацій у хворих на ЦД 1 типу

Типи аберацій		Хворі на ЦД 1 типу, n = 30	Контрольна група, n = 40	P*
Хроматидний	Одинокі фрагменти	1,30 ± 0,21	0,88 ± 0,16	p < 0,05
Хромосомний	Парні фрагменти	0,91 ± 0,18	0,79 ± 0,15	p > 0,05
	Передчасне розходження центромер	0,88 ± 0,17	0,03 ± 0,03	p < 0,01
	Розриви по центромері	0,39 ± 0,11	0,00 ± 0,00	p < 0,01
	Дисцентричні хромосоми	0,07 ± 0,09	0,00 ± 0,00	p < 0,01
Всього хромосомного типу		3,66 ± 0,34	0,96 ± 0,16	p < 0,001
Анеуплоїдні клітини		6,73 ± 0,45	0,00 ± 0,00	p < 0,0001
Поліплоїдні клітини		1,82 ± 0,26	0,14 ± 0,06	p < 0,0001

P*: вірогідність відмінностей за t критерієм порівнюючи дітей, які хворі на цукровий діабет 1 типу, з дітьми контрольної групи.

При $t_{\text{факт.}} < t_{\text{табл.}}$, різниця між вибірковими середніми не доведена.

Розрахунки виконали на PC із використанням прикладного пакета програм EXCEL і SPSS Statistics 17,0.

Результати

У результаті досліджень на основі аналізу 2853 метафазних пластинок у групі дітей, які хворі на ЦД 1 типу, та 3524 метафаз у контролі отримали дані, що наведені в таблиці 1. Серед аберацій хроматидного типу поодинокі ацентричні фрагменти становили 1,30 % у хворих і 0,88 % у контролі. Структура хромосомних аберацій представлена також парними ацентричними фрагментами, котрі становили 0,91 % у хворих дітей і 0,79 % у контролі.

Передчасне розходження центромер в обстежених хворих реєстрували з частотою 0,88 %, а у групі здорових дітей визначили тільки в одному випадку (0,03 %; p < 0,001). У хворих на ЦД 1 типу виявили розриви по центромері (0,39 %). За сучасними уявленнями, ознаки хромосомної центромерної нестабільності розглядають як можливий ефект генотоксичної дії мутагенних факторів [24]. У двох випадках знайдені дисцентричні хромосоми (0,07 %), які не супроводжувалися парними фрагментами, що, за даними М. А. Пілінської, свідчить про їхнє походження зі стовбурових кровотворних клітин [26].

Під час цитогенетичного обстеження дітей основної групи виявили також поліплоїдні клітини. У контрольній групі цей вид геномних порушень визначили в 0,14 % випадків (табл. 1). Так, частота поліплоїдії у групі хворих на ЦД 1 типу дорівнювала (1,82 %).

У групі обстежених визначена також наявність змін стабільності генома у вигляді гіподиплоїдної анеуплоїдії (табл. 1). Частка клітин з анеуплоїдним каріотипом коливалась у межах 1,8–6,0 %. Найбільш поширеними виявились клітини з 42–45 хромосомами (5,40 %), біадиплоїдні клітини із 30–45 хромосомами (8,03 %). Згідно з даними фахової літератури [25], вірогідним механізмом втрати хромосом і формування гіпоплоїдної анеуплоїдії вважають передчасне розділення центромер сестринських хроматид.

Враховуючи аутоімунний характер цукрового діабету, визначили динаміку ААХ у хворих на цукровий діабет 1 типу, оскільки частота ААХ є важливим показником реактивності організму, що показує активність лімфоїдних клітин in vivo.

Усього до асоціацій залучили 789 акроцентричних хромосом. Відсоток клітин з асоціаціями дорівнював

27,66 %, а середня кількість асоціацій на клітину – 0,34, що не перевищувало частоту цього показника у здорових осіб – 1,07. Середнє число асоціюючих акроцентричних хромосом (СЧААХ) на клітину становило 0,81, що в 4,9 раза рідше, ніж у здорових – 3,97 [24]. У лімфоцитах периферичної крові дітей, котрі страждають на ЦД 1 типу, частота класу лімфоцитів із різним числом ААХ суттєво коливалась. Так, частіше були асоціації, що складалися з двох АХ – 14,23 %, потім асоціації, які складалися з трьох АХ – 4,91 %, чотирьох АХ – 5,78 %, п'яти АХ – 1,58 %, шести АХ – 0,98 % та семи АХ – 0,14 % ААХ.

Отже, результати дослідження підтвердили наявність змін стабільності генома соматичних клітин дітей, які хворі на ЦД 1 типу. Безумовна небезпека генетичної нестабільності соматичних клітин для організму людини зумовлює необхідність цитогенетичного обстеження хворих дітей для своєчасного виявлення осіб із підвищеним ризиком розвитку злоякісних новоутворень.

Обговорення

Спонтанний рівень хромосомних аберацій (ХА) у лімфоцитах периферичної крові, що одержані в основній і контрольній групах, перебував у межах (3,66 % та 0,96 %) відповідно та вірогідно (p < 0,001) перевищував контрольні показники.

В обстежених хворих реєстрували передчасне розходження центромер. За даними фахової літератури [25], повне передчасне розходження центромер здійснюється у клітинах із нестабільним геномом, в яких не відбувалася ефективна репарація пошкодженої ДНК. Це явище асоціюється з ризиком онкогенної трансформації.

У дітей основної групи виявили також поліплоїдні клітини. За даними авторів [24], поліплоїдія свідчить про порушення процесів клітинного поділу в результаті нерозходження хромосом при блокаді веретена поділу, дуже рідко виявляється в популяціях, що не обтяжені дією мутагенних факторів.

За даними [27], поліплоїдія характерна як для культивованих клітин, так і для клітин in vivo, що виконують суттєве функціональне навантаження, наприклад, гепатоцити, кардіоміоцити, м'язові клітини, мегакаріоцити, остеобласти, хондрокласти, клітини поверхневого епітелію, плаценти тощо. Перевагою поліплоїдії в диференційованих тканинах може бути «запас міцності» множинних копій генів в умовах підвищеного ризику виникнення мутацій (наприклад, під впливом ксенобіотиків). Аналогічний механізм може зумовлювати осо-

бливості клітинного циклу пухлинних клітин, які можуть бути визнані зразками життєздатності.

Нещодавно встановили [29,30], що поліплоїдія як прекурсор анеуплоїдії пов'язана з початком онкогенної трансформації, при цьому деполіплоїдизація після ендоредуплікації з наступним вступом у мітоз із відтворенням дочірніх клітин із численними змінами хромосом асоціюється з агресивною формою канцерогенезу та вважається однією з вагомих причин неефективності протипухлинної терапії.

Є також дані, що недостатність процесів метилування ДНК може викликати порушення хромосомної сегрегації, а це може призвести до анеуплоїдії чи поліплоїдії, що є основою формування нестабільності генома з усіма наслідками, включаючи, наприклад, процес реплікативного старіння клітини та завершуючи індукцією того чи іншого патологічного процесу на різних стадіях онкогенезу організму [13,14]. У деяких дослідженнях [16] із вивчення частоти ХА в культурах лімфоцитів периферичної крові хворих на гліоми головного мозку також виявили поліплоїдні клітини та встановили, що їхня кількість збільшується зі збільшенням ступеня злоякісності. На думку автора, можливо, це є однією з захисних функцій організму проти пухлин.

У групі обстежених була визначена також наявність змін стабільності генома у вигляді гіподиплоїдної анеуплоїдії. Згідно з даними фахової літератури [27], вірогідним механізмом втрати хромосом і формування гіподиплоїдної анеуплоїдії є передчасне розділення центромер сестринських хроматид.

Вивчення динаміки ААХ у хворих на цукровий діабет 1 типу показало частіше визначення класу лімфоцитів із двома, трьома й чотирма ААХ (KL_2 , KL_3 , KL_4), котре можна пояснити тим, що ААХ є наслідком злиття гомологічного ядерцевого матеріалу в інтерфазному ядрі, тому більшість асоціюючих груп складається з білкових, РНК-кових, ДНК-кових ниток, причому вона міцніша при асоціаціях із двох, трьох або чотирьох чи більше хромосом [24].

Частота асоціацій акроцентричних хромосом тісно пов'язана з їхньою імунореактивністю. Найбільш тісно корелює з проліферативною активністю лімфоцитів частота клітин із 0 і 2 ААХ (KL_{0+2}), яка показує клітинну імунореактивність та є реальною на момент обстеження *in vivo*. Клітини з 3 і більше ААХ (KL_{3+10}) вважають неактивними, тимчасово інтактними, довго рециркулюючими. У дітей, які страждають на ЦД 1 типу, виявили зниження здатності ААХ вступати в асоціації, що призводить до зменшення частоти KL_{0+2} і свідчить про зниження імунореактивності організму хворих.

У деяких дослідженнях показано [13], що в периферичній крові хворих на хламідійну інфекцію відбувається перерозподіл частот активних (KL_{0+2}) і неактивних (KL_{3+10}) лімфоцитів. Так, частота (KL_{0+2}) збільшувалась і досягала вірогідної різниці від показників у групі без загоєння цього захворювання ($37,7 \pm 2,0\%$ і $26,3 \pm 1,8\%$ відповідно; $p < 0,05$).

У групі хворих, яких обстежили, кількість активованих Т-лімфоцитів із двома ААХ становила 14,23 %, тоді як у популяційному контролі цей показник дорівнює $35,0 \pm 2,0\%$ ($p < 0,001$). За даними авторів [24], основною причиною зниження частоти KL_{0+2} у периферичній крові

є перерозподіл в організмі активованих лімфоцитів і тимчасове їх депонування в місцях локалізації антигенів і розвитку специфічних імунних реакцій. Це свідчить також про зниження проліферативної активності Т-лімфоцитів, що дало можливість вважати дітей, які хворі на ЦД 1 типу, особами із вторинним імунodefіцитом.

Висновки

1. Спонтанний рівень хромосомних аберацій у лімфоцитах периферичної крові дітей, які хворі на ЦД 1 типу, вірогідно перевищував контрольні показники.
2. Під час цитогенетичного обстеження дітей, які хворі на ЦД 1 типу, виявили геномні порушення, а саме поліплоїдні клітини, що не визначені в контрольній групі.
3. У групі обстежених визначили також зміну стабільності генома, а саме гіподиплоїдну анеуплоїдію.
4. У дітей, які страждають на ЦД 1 типу, виявили зниження здатності акроцентричних хромосом вступати в асоціації, що також призводить до зменшення частоти KL_{0+2} та, крім того, свідчить про зниження імунореактивності організму хворих і дає змогу вважати цих дітей особами із вторинним імунodefіцитом.

Перспективи подальших досліджень. Небезпека генетичної нестабільності соматичних клітин для організму людини зумовлює необхідність цитогенетичного обстеження хворих дітей для своєчасного виявлення осіб із підвищеним ризиком розвитку злоякісних новоутворень.

Участь авторів:

концепція статті – Р. Ф. Єрьоменко, В. І. Ковальова, О. М. Литвинова; збір матеріалу – В. І. Ковальова, О. О. Паламарчук, В. С. Литвинов; написання та редагування – Р. Ф. Єрьоменко, В. І. Ковальова, О. М. Литвинова, О. О. Паламарчук, В. С. Литвинов.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Єрьоменко Р. Ф., д-р біол. наук, доцент, зав. каф. клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
Ковальова В. І., канд. біол. наук, старший науковий співробітник, доцент каф. клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
Литвинова О. М., д-р мед. наук, професор каф. клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
Паламарчук О. О., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
Литвинов В. С., студент медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

Сведения об авторах:

Ерьоменко Р. Ф., д-р биол. наук, доцент, зав. каф. клинической лабораторной диагностики, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.
Ковалева В. И., канд. биол. наук, старший научный сотрудник, доцент каф. клинической лабораторной диагностики, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.
Литвинова О. Н., д-р мед. наук, профессор каф. клинической лабораторной диагностики, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Паламарчук О. А., канд. мед. наук, доцент каф. клинической лабораторной диагностики, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.
Литвинов В. С., студент медицинского факультета, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.

Information about authors:

Yeromenko R. F., PhD, DSc (Biology), Associate Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.
Kovalova V. I., PhD (Biology), Senior Researcher, Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.
Lytyynova O. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.
Palamarchuk O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.
Lytyynov V. S., Student of the Medical Faculty, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 09.04.2018
Після доопрацювання / Revised: 23.05.2018
Прийнято до друку / Accepted: 31.05.2018

Список літератури

- [1] Шестакова М.В. Расширение группы препаратов, основанных на действии генкретиннов: новый ингибитор ДДП – 4 саксаглиптин / М.В. Шестакова // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т. 56. – №5. – С. 52–60.
- [2] Никонова Т.П. Сахарный диабет 1-го типа и латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA): клинические, иммунологические и гормонально-метаболические аспекты [Электронный ресурс] / Т.П. Никонова // Международный эндокринологический журн. – 2011. – №7(39). – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/22986>.
- [3] Психологічні аспекти самоконтролю цукрового діабету у дітей : посібник / О.А. Будрейко, Е.А. Михайлова, О.О. Кирилова та ін. – К. : Люди у білому, 2015. – 80 с.
- [4] Будрейко О.А. Характеристика серцево-судинної системи дітей, хворих на цукровий діабет I типу, залежно від рівня фізичної активності / О.А. Будрейко, О.В. Морозов, С.О. Чумак // Український журнал дитячої ендокринології. – 2015. – №2. – С. 28–35.
- [5] Диморфизм -23 Hnrl гена INS (rs689): асоціація з сахарним діабетом 1-го типу в популяціях РФ, міжпопуляційне порівняння частот / О.Н. Иванова, С.М. Степанова, Н.Б. Смирнова и др. // Проблемы эндокринологии. – 2014. – №6. – С. 4–11.
- [6] Воронько О.С. Использование SNP-маркеров для оценки индивидуальной генетической предрасположенности к сахарному диабету типа 1 и 2 / О.С. Воронько, Н.В. Бодаев, А.И. Арчаков // Биомедицинская химия. – 2007. – Т. 53. – Вып. 4. – С. 373–384.
- [7] Скудаев С.А. Эффективность применения инсулина гларгин в условиях реальной клинической практики: результаты наблюдений программы LAURUS – 2 / С.А. Скудаев, Н.И. Вербова // Проблемы эндокринологии. – 2012. – №6. – С. 15–20.
- [8] Неонатальный сахарный диабет: эффективность терапии препаратами сульфонилмочевины в зависимости от типа мутаций в гене KCNJ11 / А.О. Емельянов, Т.Л. Кураева, С.А. Прокофьев и др. // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60. – №1. – С. 57–61.
- [9] Титович Е.В. Молекулярно-генетические, иммунологические основы и перспективы профилактики сахарного диабета у детей / Е.В. Титович // Проблемы эндокринологии. – 2011. – Т. 57. – №1. – С. 9–18.
- [10] Динамика концентрации инсулина и глюкозы крови после стандартной пероральной углеводной нагрузки у подростков с нормальной, недостаточной и избыточной массой тела / Т.В. Чайченко, Е.С. Рыбка, Н.Р. Бужинская и др. // Украинський журнал дитячої ендокринології. – 2016. – №2. – С. 24–31.
- [11] Левенец С.А. Инсулинорезистентность при расстройствах менструальной функции у девочек-подростков / С.А. Левенец // Украинський журнал дитячої ендокринології. – 2014. – №2. – С. 83–84.
- [12] Будрейко Е.А. Половые различия динамики чувствительности к инсулину у детей с ожирением на фоне терапии метформином / Е.А. Будрейко, А.В. Косовцова // Украинський журнал дитячої ендокринології. – 2014. – №4. – С. 13–17.
- [13] Козлов В.А. Метилирование ДНК клетки и патология организма / В.А. Козлов // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10. – №4–5. – С. 307–318.
- [14] Ковалева О.А. Цитологические аномалии в соматических клетках млекопитающих / О.А. Ковалева // Цитология и генетика. – 2008. – Т. 42. – №1. – С. 58–72.
- [15] Ковалева В.И. Иммуноцитогенетическая характеристика детей, страдающих сахарным диабетом I типа / В.И. Ковалева, Е.А. Будрейко, С.А. Чумак // Фактори експериментальної еволюції організмів: збірник наукових праць. – К., 2014. – Т. 14. – С. 204–207.
- [16] Болтіна І.В. Частота аберацій хромосом в культурі лімфоцитів периферичної крові хворих на гліоми головного мозку при дії модельних мутагенів мітоміцину С та диметостеоартрозу : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня к.біол.н. : спец. 03.00.15 «Генетика» / І.В. Болтіна. – К., 2012. – 18 с.
- [17] Багацкая Н.В. Особенности ассоциирования акроцентрических хромосом у больных ревматоидным артритом / Н.В. Багацкая, Е.В. Медяновская // Вісник ХНУ ім. В.Н. Каразіна. Серія: Біологія. – 2012. – Вип. 14. – №971. – С. 71–76.
- [18] Цитогенетическая характеристика детей, больных сахарным диабетом I типа, с учетом применяемой инсулинотерапии / Н.В. Багацкая, В.И. Ковалева, Е.А. Будрейко, С.А. Чумак // Вісник Харківського національного університету імені Н.В. Каразіна. Серія: Біологія. – 2015. – Вип. 24. – №1153. – С. 29–35.
- [19] Будрейко О.А. Застосування аналогів інсуліну у дітей та підлітків: проблемні питання та можливості досягнення оптимальної компенсації цукрового діабету I типу / О.А. Будрейко // Международный эндокринологический журнал. – 2013. – №2. – С. 87–93.
- [20] Будрейко О.А. Удосконалення навчання самоконтролю цукрового діабету I типу у дітей та підлітків. Медичні рекомендації / О.А. Будрейко // Український журнал дитячої ендокринології. – 2016. – №1. – С. 67–82.
- [21] Grant R.W. Персонализированное генетическое консультирование о предрасположенности к диабету как стимул к соблюдению профилактических рекомендаций / R.W. Grant, К.Е. O'Brien, J.L. Waxler, et al // Диабет ожиріння метаболічний синдром. – 2013. – №1(II). – С. 81–88.
- [22] Ruiter R. Риск развития онкозаболеваний у пациентов на инсулине гларгин и других аналогов инсулина в сравнении с пациентами на человеческом инсулине: результаты большого популяционного катанестического исследования / R. Ruiter, L.E. Visser, M.P. van Herk-Sukel // Диабет ожиріння метаболічний синдром. – 2012. – №1. – С. 59–69.
- [23] Зерова-Любимова Т.Е. Стандартні аналізи препаратів хромосом людини : методичні рекомендації / Т.Е. Зерова-Любимова, Н.Г. Горюнов. – К., 2003. – 52 с.
- [24] Фролов А.К. Иммуноцитогенетика / А.К. Фролов, Н.Г. Арцимович, А.А. Сохин. – М. : Медицина, 1993. – 240 с.
- [25] Аполян Г.Р. Цитогенетична нестабільність та поліморфізм хромосом в нормі і при патології людини : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня д.мед.н. : спец. 03.00.15 «Генетика» / Г.Р. Аполян. – К., 2012. – 40 с.
- [26] Генетические эффекты в соматических клетках лиц, работающих в условиях хронического облучения разной интенсивности после аварии на Чернобыльской АЭС / М.А. Пилинская, А.М. Шеметун, С.С. Дыбский, Д.В. Редько // Цитология и генетика. – 1996. – Т. 30. – №2. – С. 17–21.
- [27] Порівняльний аналіз каріотипу нової лінії клітин людини 4BL в умовах тривалого культивування, плідність хромосомного набору / Г.Р. Аполян, Н.Л. Гулеюк, В.О. Кушнірук та ін. // Цитология и генетика. – 2013. – Т. 47. – С. 55–69.
- [28] Атраментова Л.А. Статистические методы в биологии / Л.А. Атраментова, О.М. Утевская. – Горловка, 2008. – 247 с.
- [29] King R.W. When 2 + 2 = 5: the origins and fates of aneuploid and tetraploid cells / R.W. King // Biochim. Biophys. Acta. – 2013. – Vol. 1786. – №1. – P. 4–14.
- [30] Mosieniak G. Polyploidy: the link between senescence and cancer / G. Mosieniak, E. Sikora // Curr. Pharm. Des. – 2010. – Vol. 16. – №6. – P. 734–740.

References

- [1] Shestakova, M. V. (2010). Rasshirenie grupy preparatov, osnovannykh na dejstviy genkretinov: novyi ingibitor DDP – 4 saksagliptin [Extension of a group of drugs based on the action of genkretin: a new inhibitor of DDP-4 saxagliptin]. *Problemy e'ndokrinologii*, 56(5), 52–60. [in Russian].
- [2] Nikonova, T. P. (2011). Sakharlyy diabet 1-go tipa i latentnyy autoimmunnyy diabet vzroslykh (LADA): klinicheskie, immunologicheskie i gormonal'no-metabolicheskie aspekty [Diabetes type 1 and latent autoimmune diabetes of adults (LADA): clinical, immunological and hormone-metabolic aspects]. *Mezhdunarodnyy e'ndokrinologicheskij zhurnal*, 7(39). Retrieved from <http://www.mif-ua.com/archive/article/22986>. [in Russian].

- [3] Budreyko, O. A., Mykhailova, E. A., Kyrlyova, O. O., et al. (2015). *Psykhologichni aspekty samokontroliu tsukrovoho diabetu u ditei* [Psychological aspects of self-control of diabetes in children]. Kyiv: Liudy u bilomu. [in Ukrainian].
- [4] Budreyko, O. A., Morozov, A. V., & Chumak, S. A. (2015). Kharakterystyka sertsevo-sudynnoi systemy ditei, khvorykh na tsukrovyy diabet i typu, zalezno vid rivnia fizychnoi aktyvnosti [Characteristics of the cardiovascular system of children with diabetes type I, depending on the level of physical activity]. *Ukrainskyi zhurnal dytiachoi endokrynologii*, 2, 28–35. [in Ukrainian].
- [5] Ivanova, O. N., Stepanova, S. M., Smirnova, N. B., et al. (2014). Dimorfizm -23 HphI gena INS (rs689): asociaciya s sakharным diabetom 1-go tipa v populaciakh RF, mezhpopyulacionnoe sravnenie chastot [Dimorphism -23 HphI gene INS (rs689): association with type 1 diabetes mellitus in RF populations, interpopulation comparison of frequencies]. *Problemy endokrynologii*, 6, 4–11. [in Russian].
- [6] Voronko, O. S., Bodaev, N. V., & Archakov, A. I. (2007). Ispol'zovanie SNP-markerov dlya ocenki individual'noy geneticheskoy predispozitsionnosti k sakharному diabetu tipa 1 i 2 [The use of SNP markers for estimation of individual genetic predisposition to diabetes mellitus type 1 and 2]. *Biomeditsinskaya khimiya*, 53(4), 373–384. [in Russian].
- [7] Skudaev, S. A., & Verbovaya, N. I. (2011). Effektivnost' primeneniya insulina glargin v usloviyakh real'noy klinicheskoy praktiki: rezul'taty nabliudeniya programmy LAURUS – 2 [The effectiveness of insulin glargine in the conditions of real clinical practice: the results of observations of the program LAURUS – 2]. *Problemy endokrynologii*, 6, 15–20. [in Russian].
- [8] Emelyanov, A. O., Kuraeva, T. L., Prokofiev, S. A., Medvedeva, E. D., & Peterkova, V. A. (2014). Neonatal'ny sakharный diabet: effektivnost' terapii preparatami sulfonilmocheviny v zavisimosti ot tipa mutatsii v gene KCNJ11 [Neonatal diabetes mellitus: the effectiveness of therapy with sulfonylurea preparations depending on the type of mutation in the KCNJ11 gene]. *Problemy endokrynologii*, 60(1), 57–63. [in Russian]. doi: 10.14341/prob201460157-63.
- [9] Titovich, E. V. (2011). Molekulyarno-geneticheskie, immunologicheskie osnovy i perspektivy profilaktiki sakharного diabetu u detej [Molecular-genetic, immunological bases and prophylaxis of diabetes mellitus in children]. *Problemy endokrynologii*, 57(1), 9–18. [in Russian].
- [10] Chaychenko, T. V., Rybka, O. S., Buginska, N. R., Shulga, N. V., & Lutay, T. V. (2016). Dinamika koncentracii insulina i glyukozy krovi posle standartnoy peroral'noy uglevodnoy nagruzki u podrostkov s normal'noy, nedostatochnoy i izbytochnoy massoy tela [The dynamics of blood glucose and insulin concentration after the standard oral glucose tolerance test in overweight, underweight and normal weight adolescents]. *Ukrainskyi zhurnal dytiachoi endokrynologii*, 2, 24–31. [in Russian].
- [11] Levenec, S. A. (2014). Insulinorezistentnost' pri rasstrojstvakh menstrual'noy funktsii u devochek-podrostkov [Insulin resistance in menstrual disorders in adolescent girls]. *Ukrainskyi zhurnal dytiachoi endokrynologii*, 2, 83–84. [in Russian].
- [12] Budreyko, E. A., & Kosovcova, A. V. (2014). Polovye razlichia dinamiki chuvstvitelnosti k insulinu u detej s ozhireniem na fone terapii metforminom [Sexual differences in the dynamics of insulin sensitivity in obese children with metformin therapy]. *Ukrainskyi zhurnal dytiachoi endokrynologii*, 4, 13–17. [in Russian].
- [13] Kozlov, V. A. (2008). Metilirovanie DNK kletki i patologiya organizma [Methylation of cellular dna and pathology of the organism]. *Meditsinskaya immunologiya*, 10(4–5), 307–318. [in Russian].
- [14] Kovaleva, O. A. (2008). Citologicheskie anomalii v somaticheskikh kletkakh mleko-pitayushchikh [Cytological anomalies in somatic cells of mammals]. *Citologiya i genetika*, 42(1), 58–72. [in Russian].
- [15] Kovaleva, V. I., Budreyko, E. A., & Chumak, S. A. (2014). Immunocitogeneticheskaya kharakteristika detej, stradayushchikh sakharным diabetom I tipa [Immunocytogenetic characteristics in children with type I diabetes mellitus]. *Faktory eksperimental'noi evoliutsii orhanizmov*, (Vol. 14), (P. 204–207). Kyiv. [in Russian].
- [16] Boltina, I. V. (2012). Chastota aberatsii khromosomov v kulturi limfotsytov peryferichnoi krovi khvorykh na hliomy holovnoho mozku pry dii modelnykh mutaheniv mitomitsynu S ta dymetosteoarozu [Frequency of aberrations of chromosomes in cultures of lymphocytes in peripheral blood vessels on the glomeruli of the brain in the case of model mutagenesis with mitomycin with dimetosteoarthritis. (Extended abstract of candidate's thesis). Kyiv. [in Ukrainian].
- [17] Bagatskaya, N. V., & Medzanovskaya, E. V. (2012). Osobennosti asociirovaniya akrocentricheskikh khromosom u bol'nykh revmatoidnym artritom [Features of the association of acrocentric chromosomes in patients with rheumatoid arthritis]. *Visnyk KhNU im. V.N. Karazina. Seriya: Biologiya*, 14(971), 71–76. [in Russian].
- [18] Bagatska, N. V., Kovaleva, V. I., Budreyko, Ye. A., & Chumak, S. A. (2015). Citogeneticheskaya kharakteristika detej, bol'nykh sakharным diabetom I tipa, s uchetchom primeneniya insulino-terapii [Cytogenetic characteristics of children with type 1 diabetes mellitus with consideration of the applied insulinotherapy]. *Visnyk Kharkivskogo natsionalnogo universytetu imeni N.V. Karazina. Seriya: Biologiya*, 24(1153), 29–35. [in Russian].
- [19] Budreyko, O. A. (2013). Zastosuvannya analogiv insulynu u ditei ta pidlitkiv: problemni pytannya ta mozhlyvosti dosiahnennia optymalnoi kompensatsii tsukrovoho diabetu I typu [Use of insulin analogues in children and adolescents: topical issues and possibilities for achieving optimal type 1 diabetes mellitus compensation]. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskij zhurnal*, 2, 87–93. [in Ukrainian].
- [20] Budreyko, O. A. (2016). Udoslonaennia navchannia samokontroliu tsukrovoho diabetu I typu u ditei ta pidlitkiv [Improvement of self-control training of type 1 diabetes in children and adolescents]. *Ukrainskyi zhurnal dytiachoi endokrynologii*, 1, 67–82. [in Ukrainian].
- [21] Grant, R. W., O'Brien, K. E., Waxler, J. L., et al. (2013). Personalizirovannoe geneticheskoe konsul'tirovanie o predispozitsionnosti k diabetu kak stimul k soblyudeniyu profilakticheskikh rekomendatsii [Personalized genetic counseling about a predisposition to diabetes as an incentive to follow preventive recommendations]. *Diabet ozhyrniia metabolichnyi syndrom*, 1(11), 81–88. [in Russian].
- [22] Ruiter, R., Visser, L. E., van Herk-Sukel, M., Coebergh, P. P., Haak, J. W. H. R., Geelhoed-Duijvestijn, P. H., et al. (2012). Risk razvitiya onkologicheskogo zabolevaniya u pacientov na insuline glargin i drugikh analogov insulina v sravnenii s pacientami na chelovecheskom insulin: rezul'taty bol'shogo popyulacionnogo katamnesticheskogo issledovaniya [The risk of cancer development in patients on insulin glargine and other insulin analogues in comparison with patients on human insulin: the results of a large population follow-up study]. *Diabet ozhyrniia metabolichnyi syndrom*, 1, 59–69. [in Russian].
- [23] Zerova-Lyubimova, T. E., & Horovenko, N. G. (2003). Standarty analizu preparatov khromosom liudyni [Standards for the analysis of human chromosomal preparations: methodical recommendations]. Kyiv [in Ukrainian].
- [24] Frolov, A. K., Arcimovich, N. G., & Sokhin, A. A. (1993). Immunocitogenetika [Immunocytogenetics]. Moscow: Medicina [in Russian].
- [25] Akopian, H. R. (2012). Tsytohenetychna nestabilnist ta polimorfizm khromosom v normi i pry patolohii liudyny [Cytogenetic instability and polymorphism of chromosomes in norm and at human pathology. Dr. med. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [26] Pilinskaya, M. A., Shemetun, A. M., Dybskij, S. S., & Red'ko, D. V. (1996). Geneticheskie efekty v somaticheskikh kletkakh lic, rabotayushchikh v usloviyakh khronicheskogo obлучeniya raznoy intensivnosti posle avarii na Chernobyl'skoy AE'S [Genetic effects in somatic cells of individuals working under conditions of chronic irradiation of different intensity after the Chernobyl accident]. *Citologiya i genetika*, 30(2), 17–21. [in Russian].
- [27] Akopian, H. R., Huleiuk, N. L., Kushniruk, V. O., et al. (2013). Porivniial'nyi analiz kariotypu novoi linii klityn liudyny 4VL v umovakh tryvaloho kultyvuvannya, ploidy khromosomnoho naboru [Comparative analysis of the karyotype of a new line of human cells 4BL in conditions of prolonged cultivation, chromosome ploidy set]. *Citologiya i genetika*, 47, 55–69. [in Ukrainian].
- [28] Atramentova, L. A., & Utevskaia, O. M. (2008). Statisticheskie metody v biologii [Statistical methods in biology]. Gorlovka. [in Russian].
- [29] King, R. W. (2013). When 2 + 2 = 5: the origins and fates of aneuploid and tetraploid cells. *Biochim. Biophys. Acta*, 1786(1), 4–14. doi: 10.1016/j.bbcan.2008.07.007.
- [30] Mosieniak, G., & Sikora, E. (2010). Polyploidy: the link between senescence and cancer. *Curr. Pharm. Des.*, 16(6), 734–740. doi: 10.2174/138161210790883714.

Валідація методики визначення супровідних домішок в активній речовині противірусного засобу енісаміуму йодиду

О. В. Бурмака, С. М. Гуреєва, В. М. Маргітич

ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна

Ключові слова: енісаміуму йодид, субстанція, супровідні домішки, ВЕРХ, валідація.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 708–716

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.5.141718

E-mail: o.burmaka@farmak.ua

Мета роботи – валідація методики високоефективної рідинної хроматографії з визначення бензиламіну, ізонікотинової кислоти, бензиламіді ізонікотинової кислоти та неідентифікованих домішок у субстанції енісаміуму йодиду.

Матеріали та методи. Використали рідинний хроматограф Agilent 1200, що обладнаний дегазатором, чотириканальним насосом, автоматичним вводом проби, термостатом хроматографічної колонки та діодноматричним детектором, а також хроматографічну колонку Zorbax Eclipse XDB-C18 розміром 150,0 × 4,6 мм, заповнену октадецилсильним сорбентом, з розміром часток 5 мкм. Рухомою фазою є суміш буферного розчину рН 2,5, що містить натрію октан-1-сульфонат у кількості 0,1 % : вода : ацетонітрил (30 : 44 : 26 об./об./об.). Застосували первинні стандартні зразки ПАТ «Фармак»: енісаміуму йодид (с. 07-16) та бензиламід ізонікотинової кислоти (с. 10413). Інші матеріали порівняння та реактиви використали з достатньою чистотою (ф. «Sigma-Aldrich»).

Результати. Встановлено ліміти детектування та ліміти кількісного визначення ідентифікованих і неідентифікованих домішок. Підтверджені такі валідаційні характеристики, як специфічність, правильність, прецизійність, діапазон застосування, робастність, внутрішньолабораторна прецизійність. Підтверджена лінійність в діапазоні 0,01–0,06 % для кожної із домішок (при максимально допустимому вмісті кожної домішки 0,05 %). Коефіцієнти кореляції лінійної залежності від концентрації (r) між введеними та виявленими значеннями для кожної із домішок, яку визначали, становлять понад 0,990, а відносні довірчі інтервали (Δ_z) знаходяться на рівні не більше ніж 5,0 %. Підтверджено стабільність випробовуваного розчину, розчину порівняння та розчину для перевірки придатності хроматографічної системи при їх зберіганні за кімнатної температури протягом 48 год.

Висновки. Експериментально доведено, що описана методика може бути застосована для контролю якості субстанції енісаміуму йодиду.

Ключевые слова: энисамиума йодид, субстанция, сопутствующие примеси, ВЭЖХ, валидация.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 708–716

Валидация методики определения сопутствующих примесей в активном веществе противовирусного препарата энисамиума йодида

А. В. Бурмака, С. Н. Гуреева, В. М. Маргитич

Цель работы – валидация методики высокоэффективной жидкостной хроматографии по определению бензиламина, изоникотиновой кислоты, бензиламида изоникотиновой кислоты и неидентифицированных примесей в субстанции энисамиума йодида.

Материалы и методы. Использовали жидкостный хроматограф Agilent 1200, оснащенный дегазатором, четырехканальным насосом, автоматическим вводом пробы, термостатом хроматографической колонки и диодноматричным детектором; а также хроматографическую колонку Zorbax Eclipse XDB-C18 размером 150,0 × 4,6 мм, заполненную октадецилсильным сорбентом, с размером частиц 5 мкм. Подвижная фаза представляла собой смесь буферного раствора рН 2,5, который содержал натрия октан-1-сульфоната в количестве 0,1 % : вода : ацетонитрил (30:44:26 об./об./об.). Использовали первичные стандартные образцы ПАО «Фармак»: энисамиума йодид (с. 07-16) и бензиламид изоникотиновой кислоты (с. 10413). Другие материалы сравнения и реактивы имели достаточную степень чистоты (ф. «Sigma-Aldrich»).

Результаты. Установлены лимиты детектирования и лимиты количественного определения идентифицированных и неидентифицированных примесей. Подтверждены такие валидационные характеристики, как специфичность, правильность, прецизионность, диапазон применения, робастность, внутрिलाбораторная прецизионность. Подтверждена линейность в диапазоне 0,01–0,06 % для каждой примеси (при максимально допустимом содержании каждой примеси 0,05 %). Коэффициент корреляции линейной зависимости сигнала от концентрации (r) между введенными и найденными значениями для каждой из определяемых примесей составляет более 0,990, а относительные доверительные интервалы (Δ_z) находятся на уровне не более 5,0 %. Подтверждена стабильность испытуемого раствора, раствора сравнения и раствора для проверки пригодности хроматографической системы при их хранении при комнатной температуре на протяжении 48 часов.

Выводы. Экспериментально доказано, что описанная методика может быть использована для контроля качества субстанции энисамиума йодида.

Key words: enisamium iodide, active pharmaceutical ingredient, related impurities, HPLC, validation studies.

Validation of the method for determination of related impurities in the active antiviral ingredient of enisamium iodide

O. V. Burmaka, S. M. Hureieva, V. M. Marhitych

The aim of the work. To validate a method for the related impurities determination in the enisamium iodide active pharmaceutical ingredient (API) by means of high-performance liquid chromatography (HPLC). To characterize the sensitivity of the method by establishing the limit of detection and limit of quantification for the following impurities: benzylamine, isonicotinic acid (raw materials for API synthesis), isonicotinic acid benzylamide (intermediate product of API synthesis) and unidentified impurities. To confirm

the method compatibility with validation characteristics as recommended by the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Medicinal Products for Human Use (ICH).

Materials and methods. The liquid chromatograph Agilent 1200 equipped with degasser, four-channel pump, auto sampler, chromatographic column thermostat and diode array detector was used. The Zorbax Eclipse XDB-C18 chromatographic column with dimensions 150.0 × 4.6 mm filled by octadecylsilane sorbent with a particles size of 5 μm, was used. The mobile phase was a mixture of a buffer solution pH 2.5 containing sodium octane-1-sulfonate in an amount of 0.1 %: water : acetonitrile (30 : 44 : 26 v/v/v). The primary standards of Farnak JSC were used: enisamium iodide (b. 07-16) and isonicotinic acid benzylamide (b. 10413). Other materials and reagents were used with sufficient purity (Sigma-Aldrich).

Results. Detection limits and limits of quantification for identified and unidentified impurities have been determined. Validation characteristics such as specificity, accuracy, precision, range of use, robustness, intermediate precision have been confirmed. The linearity has been confirmed within the range of 0.01–0.06 % for each of the impurities (with a maximum permitted content of each impurity of 0.05 %). The correlation coefficients of linear regression (r) between the entered and found values for each of the determined impurities are greater than 0.990 and the relative confidence intervals (Δ_z) are at the level not more than 5.0 %. Stability of the test solution, reference solution and solution for system suitability test upon storage at room temperature for 48 hours have been confirmed.

Conclusions. It has been experimentally proved that the described method can be used for quality control of enisamium iodide substance.

У щорічному звіті Європейського центру профілактики та контролю за захворюваннями [1] відзначено, що вакцини виявляють недостатню ефективність, тому необхідність розробки і застосування ефективних і безпечних хіміотерапевтичних лікарських засобів є актуальним питанням щодо лікування грипу та ГРВІ.

Серед небагатьох оригінальних противірусних хіміотерапевтичних засобів необхідно вказати на енісаміум йодид (N-метил-4-бензилкарбамідопіридинію йодид) [2,3], структурна формула якого наведена на рис. 1.

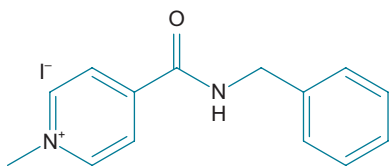


Рис. 1. Структурна формула енісаміуму йодиду.

У роботі [4] детально описано розробку методики визначення супровідних домішок субстанції енісаміуму йодиду, а на підставі стресових випробувань продемонстровано: методика є специфічною щодо визначення продуктів деградації субстанції.

Структурні формули ідентифікованих домішок наведено на рис. 2.

Бензиламін та ізонікотинова кислота є вихідними речовинами для синтезу субстанції, а бензиламід ізонікотинової кислоти – проміжним продуктом синтезу.

Відповідно до рекомендацій ICH Q2 (R1) [5], для аналітичної методики має бути наведений експериментальний доказ, що вона придатна для вирішення окреслених завдань.

У роботі вперше наведені дані з валідації аналітичної методики визначення бензиламіну, ізонікотинової кислоти, бензиламіду ізонікотинової кислоти та неідентифікованих домішок.

Мета роботи

Валідація методики ВЕРХ із визначення бензиламіну, ізонікотинової кислоти, бензиламіду ізонікотинової кислоти та неідентифікованих домішок у субстанції енісаміуму йодиду.

Матеріали і методи дослідження

У рамках валідації аналітичної методики використали субстанцію енісаміуму йодиду виробництва ПАТ «Фармак», серія 10416.

Хроматографічні роботи виконали з застосуванням хроматографа фірми Agilent Technologies, серії 1200. Для зважування стандартних зразків і реактивів використовували ваги електронні «Mettler Toledo AB54S» (Швейцарія). У роботі застосували посуд класу А фірми «Simax» (Чехія).

Для приготування розчину порівняння та модельних сумішей використали стандартні зразки (СЗ) та матеріали: СЗ енісаміуму йодиду виробництва ПАТ «Фармак», с. 07-16; СЗ бензиламіду ізонікотинової кислоти виробництва ПАТ «Фармак», с. 10413; бензиламін Sigma-Aldrich, каталожний (кат.) № 185701; ізонікотинову кислоту Sigma-Aldrich, кат. № I17508.

У процесі приготування рухомої фази використали такі реактиви: вода очищена, яку отримали з установки Milli Q, виробництва Millipore Corporation (Німеччина); динатрію гідрогенфосфат безводний Sigma-Aldrich, кат. № 04276; натрій октан-1-сульфонат моногідрат Sigma-Aldrich, кат. № 74882; фосфорна кислота 85 % Sigma-Aldrich, кат. № 04107; ацетонітрил Sigma-Aldrich, кат. № 34851. Для приготування 0,1 М розчину натрію гідроксиду застосували натрію гідроксид Sigma-Aldrich, кат. № 06203.

Приготування буферного розчину pH 2.5. 1,085 г натрію октан-1-сульфонату моногідрату і 1,000 г динатрію гідрофосфату безводного розчиняють в 900 мл води очищеної, коригують pH розчину фосфорною кислотою 85 % до pH (2,50 ± 0,05) і доводять об'єм розчину водою очищеною до 1000 мл.

Приготування рухомої фази. До 300 мл буферного розчину pH 2.5 додають 440 мл води очищеної та 260 мл ацетонітрилу, перемішують і фільтрують крізь фільтр із розміром пор 0,45 мкм.

Приготування розчину випробування. До 0,4000 г випробовуваної субстанції додають 80 мл рухомої фази, перемішують до повного розчинення, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл, перемішують. 10 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100 мл.

Таблица 1. Дані, що підтверджують придатність хроматографічної системи

Параметри придатності хроматографічної системи	Вимоги	Отримані значення
Число теоретичних тарілок, розраховане за піком бензиламіну (при 205 нм)	не менше ніж 2500	19740
Симетрія піка бензиламіну (при 205 нм)	від 0,8 до 1,5	1,2
Співвідношення пік/западина для піка йодид-іону та піка ізонікотинової кислоти (при 265 нм)	не менше ніж 1,1	4,0
Співвідношення пік/западина для піка енісаміуму та піка бензиламід ізонікотинової кислоти (при 205 нм)	не менше ніж 1,1	6,0
Відносне стандартне відхилення, розраховане для 3 паралельних інжекцій, для кожного з компонентів, який визначали, у %	не більше ніж 2,0	максимальне значення – 1,2

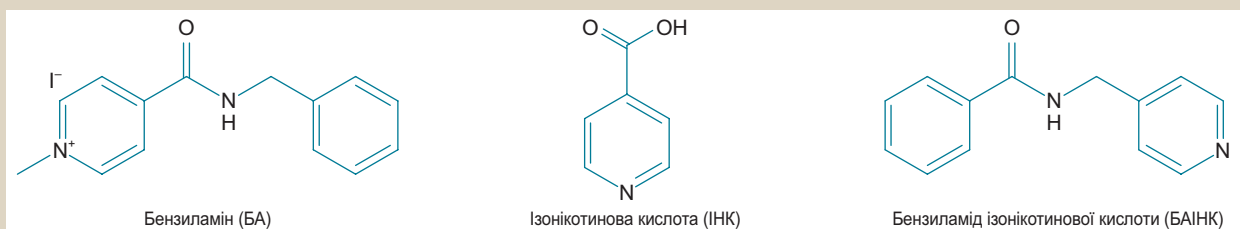


Рис. 2. Структурні формули ідентифікованих домішок.

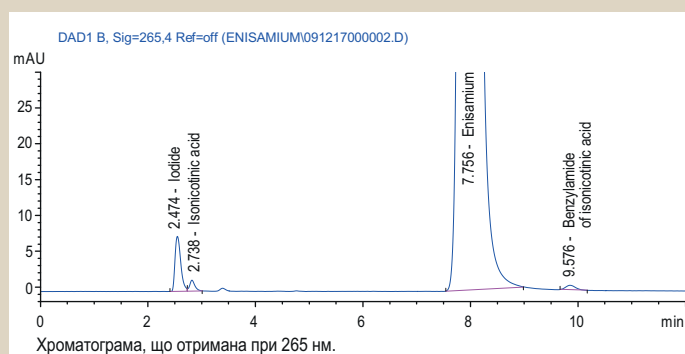
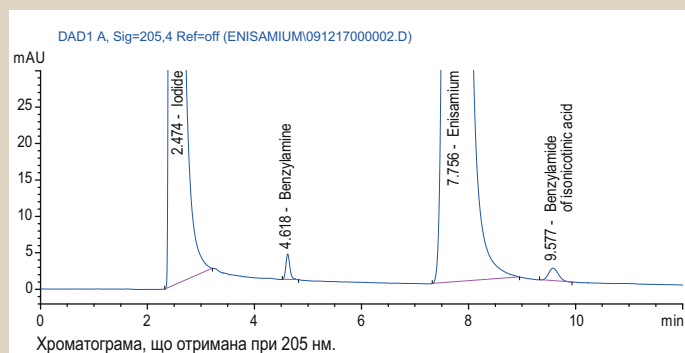


Рис. 3. Хроматограми розчину для перевірки придатності хроматографічної системи.

Приготування проміжного розчину бензиламіну. 0,100 г бензиламіну розчиняють в 10 мл ацетонітрилу і доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100 мл. 10 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100 мл.

Приготування проміжного розчину бензиламід ізонікотинової кислоти. 0,010 г бензиламід ізонікотинової кислоти розчиняють у 10 мл ацетонітрилу та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100 мл.

Приготування проміжного розчину ізонікотинової кислоти. 0,100 г ізонікотинової кислоти розчиняють у

10 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду і доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100 мл. 10 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100 мл.

Приготування проміжного розчину енісаміуму йодиду. 0,400 г стандартного зразка енісаміуму йодиду розчиняють в 80 мл рухомої фази і доводять об'єм розчину до 100 мл тим самим розчинником.

Приготування кінцевого розчину порівняння. До 10 мл проміжного розчину енісаміуму йодиду додають по 0,2 мл проміжних розчинів бензиламіну, бензиламід ізонікотинової кислоти та ізонікотинової кислоти, перемішують і доводять об'єм розчину до 100 мл рухомою фазою.

Приготування розчину для перевірки придатності хроматографічної системи. До 10 мл проміжного розчину енісаміуму йодиду додають по 0,12 мл проміжних розчинів бензиламіну, бензиламід ізонікотинової кислоти та ізонікотинової кислоти, перемішують і доводять об'єм розчину до 100 мл рухомою фазою.

Хроматографічні умови.

Хроматографічна колонка – Zorbax Eclipse XDB-C18 розміром 150,0 × 4,6 мм, заповнена октадецилсилільним сорбентом з розміром часток 5 мкм.

Швидкість потоку рухомої фази – 0,5 мл/хв.

Довжина хвилі детектування – 205 нм та 265 нм.

Температура термостату колонки – 30 °С.

Об'єм інжекції – 20 мкл.

Умови придатності хроматографічної системи.

Хроматографічну систему вважають придатною, якщо на хроматограмі розчину для перевірки придатності хроматографічної системи виконуються такі умови:

- число теоретичних тарілок, розраховане за піком бензиламіну – не менше ніж 2500 (при довжині хвилі 205 нм);
- симетрія піка бензиламіну – від 0,8 до 1,5 (при довжині хвилі 205 нм);
- співвідношення пік/западина для піка йодид-іону та піка ізонікотинової кислоти – не менше ніж 1,1 (при довжині хвилі 265 нм);
- співвідношення пік/западина для піка енісаміуму та піка бензиламід ізонікотинової кислоти – не менше ніж 1,1 (при довжині хвилі 205 нм);

– відносно стандартне відхилення, розраховане для 3 паралельних інжекцій, для кожного із компонентів, який визначали, має бути не більше ніж 2,0 %.

Для оцінювання вмісту домішок площі піків, одержаних на хроматограмі випробовуваного розчину, порівнюють із площами піків, що одержані на хроматограмі розчину порівняння. Оцінювання вмісту бензиламіну, бензиламиду ізонікотинової кислоти та неідентифікованих домішок проводять із хроматограм, що отримані при 205 нм, а оцінювання вмісту ізонікотинової кислоти – при 265 нм.

Результати та їх обговорення

Придатність хроматографічної системи. Перед початком валідаційних робіт проаналізували розчин для перевірки придатності хроматографічної системи (рис. 3).

У таблиці 1 наведені результати щодо придатності хроматографічної системи.

Специфічність. Для підтвердження специфічності методики виконали хроматографування розчинника (рухомої фази), розчинів ідентифікованих домішок у концентрації 0,0004 мг/мл та розчин енісаміуму йодиду у концентрації 0,4 мг/мл.

Отримані хроматограми наведені на рис. 4.

Оскільки на хроматограмах відсутня інтерференція піків визначуваних домішок між собою, піками енісаміуму йодиду та піками рухомої фази, то можна стверджувати, що методика є специфічною.

У роботі [4] підтверджена специфічність аналітичної методики в рамках стресових випробувань, коли субстанцію піддавали впливу підвищеної температури, окисненню, кислотному та лужному гідролізу, а також впливу світла.

Лінійність вивчили на модельних сумішах, в яких концентрація бензиламіну, бензиламиду ізонікотинової кислоти, ізонікотинової кислоти та енісаміуму йодиду змінювалася в діапазоні від 0,01 % до 0,06 % щодо концентрації енісаміуму йодиду в розчині випробування (0,4 мг/мл).

Графіки лінійної залежності площ піків від концентрації компонентів наведені на рис. 5.

Параметри лінійної залежності розраховували методом найменших квадратів [6]. Отримані дані наведені в таблиці 2.

Метрологічні характеристики лінійної залежності відповідають вимогам прийнятності, що рекомендовані ДФУ [7].

Результати аналізу модельних сумішей для визначення домішок та їх статистичне опрацювання наведені в таблиці 3.

Межа виявлення та межа кількісного визначення. Межу виявлення (МВ) та межу кількісного визначення (МКВ) ідентифікованих і неідентифікованих домішок визначили за результатами лінійної регресії, використовуючи значення стандартного відхилення вільного члена лінійної залежності (S_a) та кутового коефіцієнта для розрахованої регресійної прямої (b):

$$MB (\%) = 3,3 \cdot S_a / b$$

$$MKV (\%) = 10 \cdot S_a / b$$

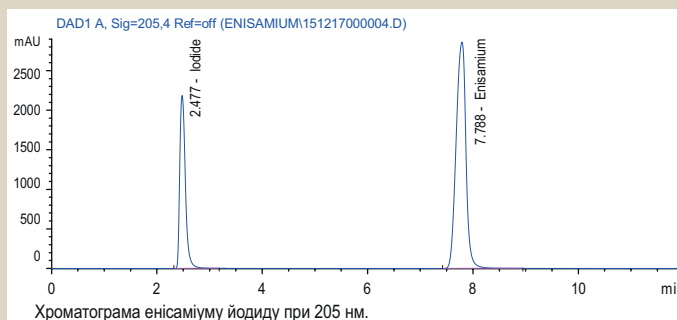
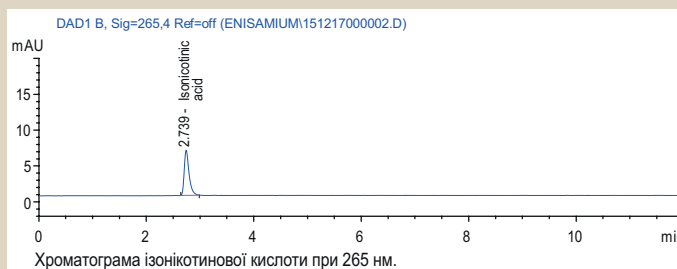
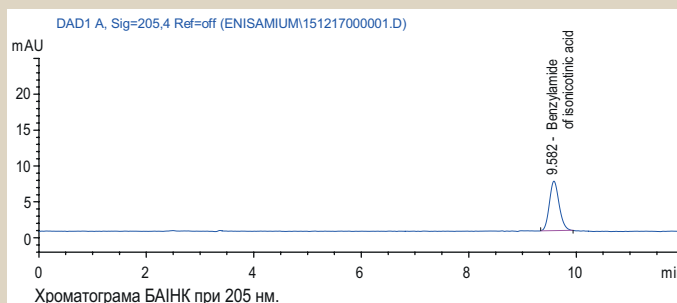
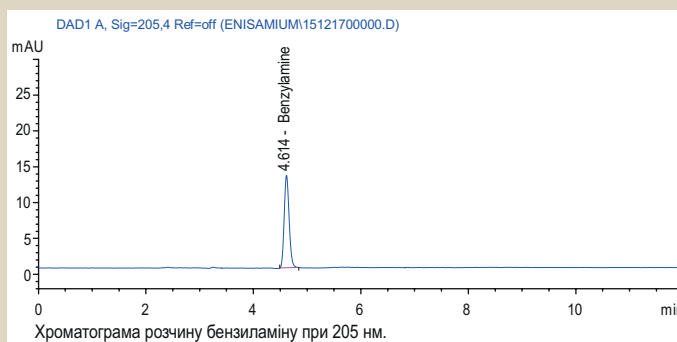
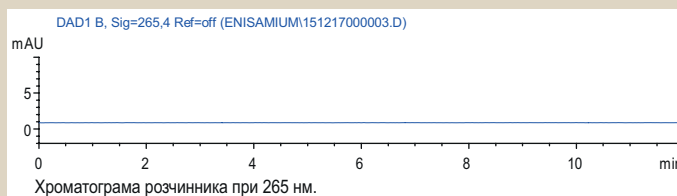
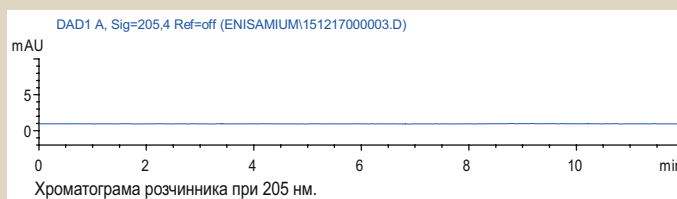
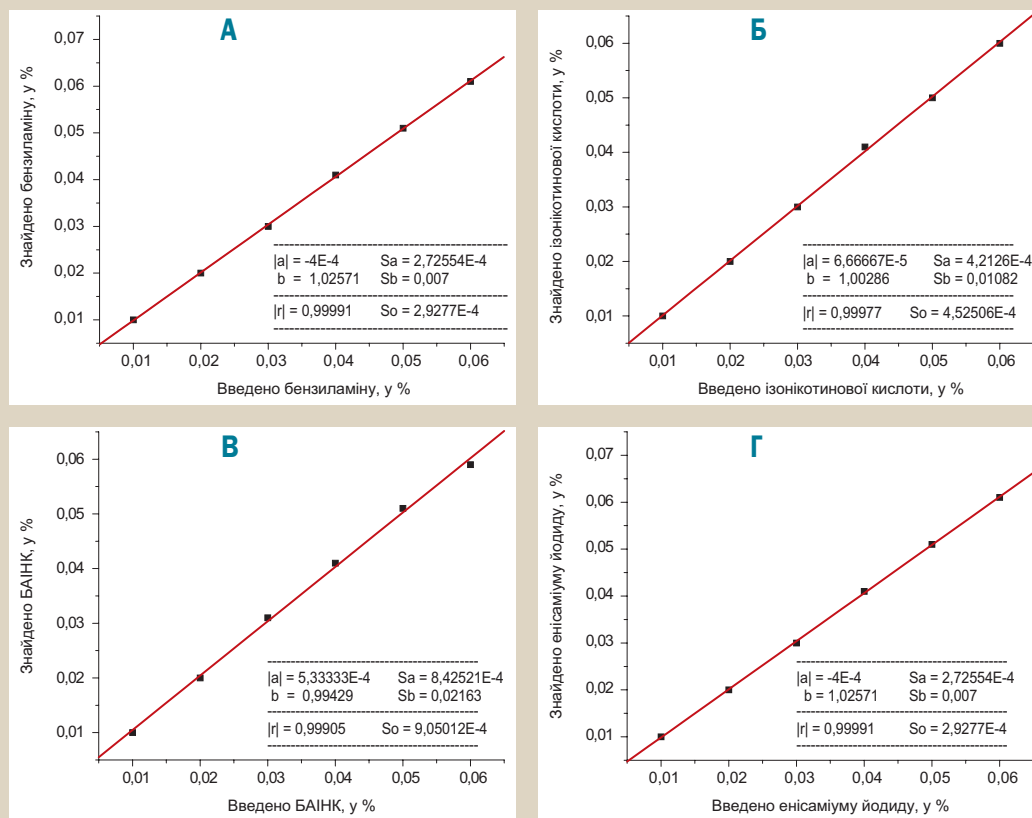


Рис. 4. Хроматограми, що підтверджують специфічність методики.



Таблиця 2. Метрологічні характеристики лінійної залежності площ піків компонентів, які визначали, і концентрації

Величина	Критерії прийнятності параметрів лінійної залежності	Отримані значення			
		Бензиламін	Ізонікотинова кислота	БАІНК*	Енісаміум йодид
b	–	1,02571	1,00286	0,99429	1,02571
s_b	–	0,007	0,01082	0,02163	0,00700
$ a $	$\leq 5,0$	0,00040	0,00007	0,00053	0,00040
s_a	–	0,00027	0,00042	0,00084	0,00027
s_0	–	0,00029	0,00045	0,00090	0,00029
s_0/b	–	0,00028	0,00045	0,00090	0,00028
$ r $	$\geq 0,990$	0,99991	0,99977	0,99905	0,99991

*: бензиламід ізонікотинової кислоти; b : кутовий коефіцієнт для розрахованої регресійної прямої; s_b : тангенс кута нахилу для розрахованої регресійної прямої; $|a|$: вільний член лінійної залежності для розрахованої регресійної прямої; s_a : стандартне відхилення вільного члена лінійної залежності для розрахованої регресійної прямої; s_0 : залишкове стандартне відхилення; $|r|$: коефіцієнт кореляції між введеним і знайденим значенням для компонента.

На основі даних, що наведені в таблиці 2, встановили МВ і МКВ. МВ і МКВ для визначуваних компонентів наведені в таблиці 4.

Правильність (Accuracy). Для оцінювання правильності готували 3 модельні розчини з концентрацією ідентифікованих домішок та енісаміуму йодиду 0,03 %, 0,05 % та 0,06 % щодо концентрації енісаміуму йодиду у розчині випробування в трьох паралельних дослідах для кожного концентраційного рівня. Результати наведені в таблиці 5.

Відносне стандартне відхилення між результатами для одного концентраційного рівня для всіх домішок, які визначали, становить не більше ніж 5,0 %.

Правильність аналітичної методики перебувають в межах критерію 95,0–105,0 %.

Точність (Precision). Точність вивчена на рівні збіжності та внутрішньолaboratorної прецизійності.

Для оцінювання збіжності готували та аналізували 6 модельних сумішей, у яких були наявні ідентифіковані домішки в концентрації 0,05 % щодо концентрації субстанції у випробовуваному розчині (на максимально допустимому рівні домішок за наявності енісаміуму йодиду в концентрації 0,4 мг/мл) та 6 модельних розчинів енісаміуму йодиду в концентрації 0,05 % щодо концентрації енісаміуму йодиду в розчині випробування.

Внутрішньолaboratorну прецизійність підтверджували в порівнянні результатів з іншим аналітиком, аналізуючи 12 додаткових модельних сумішей наступного дня (6 модельних сумішей домішок, які визначали, та 6 модельних розчинів енісаміуму йодиду).

Результати перевірки точності аналітичної методики наведені в таблиці 6.

Як видно з таблиці 6, відносне стандартне відхилення (RSD) отриманих результатів аналізу першого та другого аналітика, а також відносна різниця середніх значень результатів не перевищує 5,0 %, що свідчить про належну повторюваність результатів.

Робастність вивчали за стабільністю досліджуваних розчинів та надійністю хроматографічної процедури.

Стабільність розчинів випробування вивчали за зміною площ піків під час зберігання розчинів за температури 25 °С. Результати вивчення стабільності розчинів наведено в таблиці 7.

Експериментально встановлено, що випробовувані розчини стабільні протягом 48 год при зберіганні за температури не більше ніж 25 °С. Підтверджена стабільність розчину випробування, встановлено, що на

Таблиця 3. Результати аналізу модельних сумішей домішок та їхнє статистичне опрацювання

Концентрація аналітів								
У модельній суміші відносно концентрації в розчині порівняння, % $X_i = \frac{C_i}{C_{st}} \times 0.05$	Знайдена на підставі площ піків відносно концентрації в розчині порівняння, % $Y_i = \frac{S_i}{S_{st}} \times 0.05$				Розрахована щодо введеної кількості, % $Z_i = \frac{Y_i}{X_i} \times 100$			
	БА	ІНК	БАІНК	Енісаміуму йодид	БА	ІНК	БАІНК	Енісаміуму йодид
0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	100,0	100,0	100,0	100,0
0,020	0,020	0,020	0,020	0,020	100,0	100,0	100,0	100,0
0,030	0,030	0,030	0,031	0,030	100,0	100,0	103,3	100,0
0,040	0,041	0,041	0,041	0,041	102,5	102,5	102,5	102,5
0,050	0,051	0,050	0,051	0,051	102,0	100,0	102,0	102,0
0,060	0,061	0,060	0,059	0,061	101,7	100,0	98,3	101,7
Середнє, Z%					101,3	101,0	101,1	101,0
Відносне стандартне відхилення, RSD _Z %					1,15	1,01	1,93	1,15
Довірчий інтервал збіжності результатів $\Delta_z \% = t(0,05; 5) \times RSD_Z$					2,32	2,04	3,89	2,32
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta_z \% \leq \Delta_{As} (\Delta_{As} = 5,0 \%)$					2,32 < 5,00	2,04 < 5,00	3,89 < 5,00	2,32 < 5,00
Систематична похибка $\delta = Z - 100 $					1,3	1,0	1,1	1,0
Критерій незначущості систематичної похибки $\delta \leq 0,32 \times \Delta_{As}$					1,3 < 1,6	1,0 < 1,6	1,1 < 1,6	1,0 < 1,6

Таблиця 4. Межі виявлення та межі кількісного визначення ідентифікованих і неідентифікованих домішок

Домішка	Межа виявлення	Межа кількісного визначення
Бензиламін	0,001 %	0,003 %
Ізонікотинова кислота	0,001 %	0,004 %
Бензиламід ізонікотинової кислоти	0,003 %	0,008 %
Неідентифіковані домішки (за піком енісаміуму)	0,001 %	0,003 %

Таблиця 5. Результати аналізу вивчення правильності

Концентрація аналітів								
У модельній суміші щодо концентрації в розчині порівняння, % $X_i = \frac{C_i}{C_{st}} \times 0.05$	Знайдена на підставі площ піків щодо концентрації в розчині порівняння, % $Y_i = \frac{S_i}{S_{st}} \times 0.05$				Розрахована щодо введеної кількості, % $Z_i = \frac{Y_i}{X_i} \times 100$			
	БА	ІНК	БАІНК	Енісаміуму йодид	БА	ІНК	БАІНК	Енісаміуму йодид
0,030	0,030	0,030	0,031	0,031	100,0	100,0	103,3	103,3
0,030	0,031	0,031	0,031	0,031	103,3	103,3	103,3	103,3
0,030	0,031	0,031	0,030	0,030	103,3	103,3	100,0	100,0
0,050	0,051	0,051	0,050	0,050	102,0	102,0	100,0	100,0
0,050	0,051	0,050	0,051	0,051	102,0	100,0	102,0	102,0
0,050	0,051	0,050	0,051	0,050	102,0	100,0	102,0	100,0
0,060	0,061	0,060	0,060	0,061	101,7	100,0	100,0	101,7
0,060	0,061	0,060	0,061	0,060	101,7	100,0	101,7	100,0
0,060	0,060	0,059	0,060	0,059	100,0	98,3	100,0	98,3
RSD (Z), % (для рівня 0,03 %)					1,86	1,86	1,86	1,86
RSD (Z), % (для рівня 0,05 %)					0	1,15	1,14	1,15
RSD (Z), % (для рівня 0,06 %)					0,97	0,97	0,97	1,68
RSD між значеннями всіх концентраційних рівнів (Z), %					1,16	1,69	1,39	1,69

X_i та Y_i : нормалізовані значення «знайдено/введено»; Z_i : відношення «знайдено/введено» аналіту, у %; C_i : концентрація аналіту в i -тому аналізованому розчині; C_{st} : концентрація аналіту в розчині порівняння; S_i : площа визначуваного піка для i -того аналізованого розчину; S_{st} : площа визначуваного піка для розчину порівняння.

хроматограми випробовуваного розчину не спостерігали утворення піків домішок при його зберіганні за температури 25 °C протягом 48 год. Після зберігання розчину для перевірки придатності хроматографічної системи протягом 48 год підтверджена можливість оцінювання придатності хроматографічної системи.

Надійність хроматографічної процедури перевіряли за варіабельністю швидкості потоку рухомої фази, температури термостату колонки, складу рухомої фази,

pH буферного розчину та застосування альтернативної хроматографічної колонки (колонки з іншим серійним номером). Відповідно до цього проводили хроматографування розчину для перевірки придатності хроматографічної системи, розчину порівняння, модельної суміші, що містила по 0,05 % кожної домішки та модельну суміш енісаміуму йодиду 0,05 % (відсоткові значення щодо концентрації енісаміуму йодиду у випробовуваному розчині) з оцінюванням надалі вмісту речовин.

Таблица 6. Результати перевірки точності методики визначення домішок

Аналітик	Знайдений вміст, %				
	№ зразка	БА	ІНК	БАІНК	Енісаміуму йодид
Перший	1	0,050	0,051	0,050	0,051
	2	0,051	0,050	0,050	0,050
	3	0,050	0,051	0,051	0,049
	4	0,051	0,051	0,051	0,050
	5	0,051	0,050	0,050	0,050
	6	0,050	0,050	0,051	0,049
	Середнє значення	0,051	0,051	0,051	0,050
	RSD _x , %	1,08	1,08	1,08	1,51
Другий	1	0,050	0,050	0,050	0,049
	2	0,051	0,051	0,051	0,050
	3	0,051	0,050	0,051	0,050
	4	0,050	0,050	0,051	0,049
	5	0,050	0,051	0,050	0,050
	6	0,050	0,051	0,051	0,049
	Середнє значення	0,050	0,051	0,051	0,050
	RSD _x , %	1,03	1,08	1,02	1,11
–	RSD внутрішньо-лабораторної прецизійності, %	1,02	1,03	1,02	1,31
–	Відносна різниця середніх значень	0,001	0	0	0,001

Таблица 7. Результати вивчення стабільності випробовуваних розчинів

Часова точка, в год	Кінцевий розчин порівняння				Модельна суміш, що містить 0,05 % енісаміуму йодиду, порівняно з концентрацією енісаміуму йодиду в розчині випробування
	Площі піків, mAU × min				
	БА	ІНК	БАІНК	Енісаміуму йодид	Енісаміуму йодид
0	32,1	19,9	37,1	38499	19,4
6	32,0	20,0	37,5	38383	19,3
12	32,2	19,9	37,3	38309	19,2
24	32,1	20,1	37,2	38330	19,2
48	32,0	19,0	37,6	38380	19,3
RSD, %	0.26	2.24	0.56	0.19	0.43

Таблица 8. Результати вивчення робастності

Умови, що змінюються		Результати вмісту домішок в модельній суміші (теоретичний вміст 0,05 % кожної)			Результати вмісту енісаміуму в модельній суміші (теоретичний вміст 0,05 %)
		БА	ІНК	БАІНК	Енісаміуму йодид
Швидкість потоку рухомої фази, в мл/хв	0,45	0,050	0,050	0,049	0,048
	0,50	0,050	0,048	0,050	0,050
	0,55	0,049	0,049	0,049	0,049
	RSD, %	1,16	2,04	1,17	2,04
Температура термостату колонки, в °C	25	0,050	0,050	0,050	0,049
	30	0,050	0,048	0,050	0,050
	35	0,049	0,048	0,049	0,048
	RSD, %	1,16	2,37	1,16	2,04
Склад рухомої фази: буферний розчин pH 2,5 : вода : ацетонітрил (об./об./об.)	28 : 44 : 28	0,050	0,050	0,049	0,051
	30 : 44 : 26	0,050	0,049	0,050	0,050
	32 : 44 : 24	0,049	0,049	0,049	0,049
	RSD, %	1,16	1,17	1,17	2,00
pH буферного розчину	pH 2,4	0,050	0,049	0,049	0,048
	pH 2,5	0,050	0,048	0,050	0,049
	pH 2,6	0,049	0,048	0,049	0,050
	RSD, %	1,16	1,19	1,17	2,04
Серійний номер хроматографічної колонки	B16099	0,049	0,048	0,050	0,050
	USYT001583	0,050	0,048	0,050	0,049
	RSD, %	1,43	0	0	1,43

У таблиці 8 наведено дані щодо робастності аналітичної методики.

Варіабельність площ піків аналітів для кожної з умов порівняно з початковими умовами становить не більше ніж 5 %. Отже, аналітичну методику можна вважати робастною.

Розрахунок сумарної невизначеності операції прободіготовки виконали, виходячи з даних, що наведені в таблиці 9.

Розрахунок сумарної невизначеності ΔSp для розчину порівняння:

$$\Delta Sp = \sqrt{0,1^2 + 0,12^2 + 0,12^2 + 0,12^2 + 0,25^2 + 1,23^2} = 1,28 \%$$

Розрахунок сумарної невизначеності ΔSp для випробовуваного розчину:

$$\Delta Sp = \sqrt{0,12^2 + 0,24^2 + 0,25^2} = 0,32 \%$$

Сумарна прогнозована невизначеність прободіготовки становить:

$$\sqrt{1,28^2 + 0,32^2} = 1,32 \%$$

Невизначеність прободіготовки не перевищує допустимий рівень, оскільки прийнятний рівень становить $0,32 \times \Delta_{\text{imp}} = 0,32 \times 5 = 1,6 \%$ ($1,32 < 1,6$) [7].

Прогноз загальної невизначеності аналізу Δ_{As} зробили за співвідношенням:

$$\Delta_{\text{As}} = \Delta_{\text{SP}}^2 + \Delta_{\text{FAO}}^2$$

Δ_{SP} : невизначеність прободіготовки; Δ_{FAO} : невизначеність кінцевої аналітичної операції (у цьому випадку – ВЕРХ).

Δ_{FAO} розраховується зі співвідношення:

$$\Delta_{\text{FAO}} = \sqrt{2} \times \frac{RSD_{\text{max}} \times t_{95\%, n-1}}{\sqrt{n}}$$

$\sqrt{2}$: враховує наявність розчину порівняння та випробовуваного розчину; RSD_{max} : відносне стандартне відхилення (%), що описане у вимогах до придатності хроматографічної системи; $t_{95\%, n-1}$: однічний коефіцієнт Стюдента для імовірності 95 %; n : число паралельних хроматограм.

Виходячи із даних RSD, Δ_{FAO} становить:

$$\Delta_{\text{FAO}} = \sqrt{2} \times \frac{2,0 \times 2,92}{\sqrt{3}} = 4,8 \%$$

Тоді Δ_{As} дорівнює

$$\sqrt{1,32^2 + 4,8^2} = 4,9 \% < 5,0 \%$$

Отже, методика коректна та може бути відтворена в інших лабораторіях із необхідною точністю.

Висновки

1. Для методики [4] встановлено ліміти детектування (БА = 0,001 %, ІНК = 0,001 %, БАІНК = 0,003 %, неідентифіковані домішки = 0,001 %) та ліміти кількісного визначення (БА = 0,003 %, ІНК = 0,004 %, БАІНК = 0,008 %, неідентифіковані домішки = 0,003 %).

2. Продемонстрована специфічність аналітичної методики, де забезпечено розділення домішок між собою та піками основного компонента.

Таблиця 9. Розрахунок невизначеності прободіготовки

Операція	Дані для розрахунку	Невизначеність, %
Розчин порівняння		
Зважування стандартного зразка	з точністю до $\pm 0,0001$ г	0,1
Доведення до об'єму 100 мл	100 мл (3 колби)	0,12; 0,12; 0,12
Відбір аликвоти піпеткою Мора	10,0 мл	0,25
Відбір аликвоти піпеткою (проміжних розчинів домішок)	0,5 мл	1,23
Випробовуваний розчин		
Зважування випробовуваної субстанції	з точністю до $\pm 0,0001$ г	0,1
Доведення до об'єму 100 мл	100 мл (2 колби)	0,12; 0,12
Відбір аликвоти піпеткою Мора	10,0 мл	0,25

3. Коефіцієнти кореляції лінійної залежності (r) між введеним і знайденими значеннями для домішок, які визначали, становлять $>0,990$, а відносні довірчі інтервали (Δ_z) знаходяться на рівні $<5,0$ %.

4. Підтверджені такі валідаційні характеристики, як правильність, прецизійність і робастність.

5. Підтверджено стабільність випробовуваного розчину, розчину порівняння та розчину для перевірки придатності хроматографічної системи при їх зберіганні за кімнатної температури протягом 48 год.

6. Описана методика ВЕРХ визначення супровідних домішок може бути використана для контролю якості субстанції енісаміуму йодид.

Подяка

Автори висловлюють подяку А. М. Стельмаху та В. Д. Корзуненку за плідну дискусію та цінні поради щодо статті.

Конфлікт інтересів.

Автори статті є працівниками фармацевтичної компанії ПАТ «Фармак». Крім того, В. Маргітич є співавтором патенту Zhebrovska F., Margitych V., Kostiuk G., Syarkevych O., Vanat M. Alpha-crystalline form of carbabenzpyride (2013) US Patent No. US 8,404,857 B2.

Відомості про авторів:

Бурмака О. В., провідний інженер Центральної лабораторії фармацевтичної розробки, ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна.
Гуреева С. М., д-р фарм. наук, начальник Центральної лабораторії фармацевтичної розробки ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна.

Маргітич В. М., д-р мед. наук, головний науковий консультант ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна.

Сведения об авторах:

Бурмака А. В., ведущий инженер Центральной лаборатории фармацевтической разработки ПАО «Фармак», г. Киев, Украина.
Гуреева С. Н., д-р фарм. наук, начальник Центральной лаборатории фармацевтической разработки ПАО «Фармак», г. Киев, Украина.

Маргитич В. М., д-р мед. наук, главный научный консультант ПАО «Фармак», г. Киев, Украина.

Information about authors:

Burmaka O. V., Leading Engineer of the Central Laboratory of Pharmaceutical Development, Farmak JSC, Kyiv, Ukraine.
Hureieva S. M., Dr.hab., Head of the Central Laboratory of Pharmaceutical Development, Farmak JSC, Kyiv, Ukraine.
Marhitych V. M., MD, PhD, DSci, Chief Scientific Advisor, Farmak JSC, Kyiv, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 08.02.2018

Після доопрацювання / Revised: 12.02.2018

Прийнято до друку / Accepted: 15.02.2018

Список літератури

- [1] European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014 – respiratory tract infections. Stockholm: ECDC; 2014. Retrieved from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Respiratory-tract-infections-annual-epidemiological-report-2014.pdf>.
- [2] Antiviral activity of enisamium against influenza viruses in differentiated normal human bronchial epithelial cells / D. Boltz, X. Peng, M. Muzzio, et al. // The 3rd Antivirals Congress (12–14 October 2014). – Amsterdam, 2014. – P. 46.
- [3] Antiviral Effect of a Derivative of Isonicotinic Acid Enisamium Iodide (FAV00A) Against Influenza Virus / D. Boltz, D. Cocking, J. Cinatl, et al. // The 5th ISIRV AVG Conference (14–16 June 2017). – Shanghai, 2017. – P. 56.
- [4] Бурмака А.В. Разработка методики контроля сопутствующих примесей субстанции энисамиума йодида / А.В. Бурмака, С.Н. Гуреева, В.М. Маргитич // Фармаком. – 2017. – №3. – С. 17–25.
- [5] Validation of analytical procedures: text and methodology / ICH Expert Working Group. ICH Harmonised Tripartite Guideline Q2 (R1). Step 4 version. – Guideline of European Medicines Agency. – London, 1995. – 13 p.
- [6] Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – X. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – С. 891–893.
- [7] Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – X. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – С. 924–925.

References

- [1] (2014) European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014 – respiratory tract infections. Stockholm: ECDC. Retrieved from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Respiratory-tract-infections-annual-epidemiological-report-2014.pdf>.
- [2] Boltz, D., Peng, X., Muzzio, M., Dash, P., Thomas, P., Mehta, R., & Margitich, V. (2014) Antiviral activity of enisamium against influenza viruses in differentiated normal human bronchial epithelial cells. *Proceedings of the 3rd Antivirals Congress*, (P. 46). Amsterdam.
- [3] Boltz, D., Cocking, D., Cinatl, J., Peng, X., Jonson, W., Muzzio, M., et al. (2017) Antiviral Effect of a Derivative of Isonicotinic Acid Enisamium Iodide (FAV00A) Against Influenza Virus. *Proceedings of the 5th ISIRV AVG Conference*. (P. 56). Shanghai.
- [4] Burmaka, A. V., Gureeva, S. N., & Margitich, V. M. (2017). Razrabotka metodiki kontrolya soputstvuyushchikh primesej substancii e'nisami-uma yodida [Development of HPLC method for the determination of related substances in API enisamium iodide]. *Farmakom*, 3, 17–25. [in Russian].
- [5] ICH Expert Working Group. (1995). *Validation of analytical procedures: text and methodology*. London.
- [6] Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv» (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]*. (Vol. 1). (P. 891–893). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [7] Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv» (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]*. (Vol. 1). (P. 924–925). Kharkiv. [in Ukrainian].

До проблем управління охороною здоров'я в контексті децентралізації влади та просторового планування в об'єднаних територіальних громадах

А. О. Янчук¹, С. О. Кузніченко², М. Є. Околович³

¹Міністерство охорони здоров'я України, м. Київ, ²Інститут законодавства Верховної Ради України, м. Київ,

³Одеський державний університет внутрішніх справ, Україна

Мета роботи – визначити основні чинники, що можуть негативно вплинути на просторове планування об'єднаних територіальних громад у частині управління галуззю охорони здоров'я.

Реформа адміністративно-територіальної системи України передбачає створення нової моделі територіальної організації влади, децентралізацію завдань, повноважень і відповідальності; розвиток системи місцевого самоврядування, формування спроможних територіальних громад, удосконалення державної регіональної політики тощо. З огляду на те, що здоров'я населення є одним з основних чинників досягнення національної безпеки та добробуту держави, нагальною є необхідність запровадження нових підходів до розв'язання проблем громадського здоров'я. Забезпечення функцій безпосереднього управління потребує створення спеціального виконавчого органу з повноваженнями розпорядника коштів, який зможе розпорядитись медичними субвенціями, що спрямовуються на охорону здоров'я та реалізацію заходів з оптимізації мережі закладів охорони здоров'я. Надання лікувальній установі базового рівня статусу юридичної особи відкриє шлях для отримання нею ліцензії на право здійснення медичної практики.

Висновки. Необхідно ухвалити спеціальні закони, якими встановити засади адміністративно-територіального устрою України та визначити повноваження органів виконавчої влади та місцевого самоврядування всіх рівнів у цій галузі.

Ключові слова:

медична реформа, медична допомога, медична практична діяльність.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 717–722

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.5.142463

E-mail: apoduv@gmail.com

К вопросам управления здравоохранения в контексте децентрализации власти и пространственного планирования в объединенных территориальных общинах

А. А. Янчук, С. О. Кузниченко, М. Е. Околович

Цель работы – определить основные факторы, которые могут негативно повлиять на пространственное планирование объединенных территориальных общин в части управления отраслью здравоохранения.

Реформа административно-территориальной системы Украины предусматривает создание новой модели территориальной организации власти, децентрализацию задач, полномочий и ответственности; развитие системы местного самоуправления и формирование действенных территориальных общин, совершенствование государственной региональной политики и тому подобное. Учитывая, что здоровье населения – один из основных факторов достижения национальной безопасности и благополучия государства в целом, важной становится необходимость внедрения новых подходов к решению проблем общественного здоровья. Обеспечение функций непосредственного управления требует создания специального исполнительного органа с полномочиями распорядителя средств, который сможет распорядиться медицинскими субвенциями, направляемых на здравоохранение и реализацию мероприятий по оптимизации сети учреждений здравоохранения. Предоставление лечебным учреждениям базового уровня статуса юридического лица откроет путь для получения ими лицензий на право осуществления медицинской практики.

Необходимо принять специальные законы, которыми установить основы административно-территориального устройства Украины и определить полномочия органов исполнительной власти и местного самоуправления всех уровней в этой сфере.

Ключевые слова:

медицинская реформа, медицинская помощь, медицинская практическая деятельность.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 717–722

To the problems of health management in the context of decentralization of power and spatial planning in the united territorial communities

A. O. Yanchuk, S. O. Kuznichenko, M. Ye. Okolovych

The purpose of the study is to determine the main factors that may adversely affect the spatial planning of the united territorial communities in the management of the healthcare industry.

The reform of the administrative-territorial system of Ukraine provides for the creation of a new model of the territorial organization of power, decentralization of tasks, powers and responsibilities, development of the system of local self-government and formation of self-sufficient territorial communities, improvement of the state regional policy, etc. Considering that public health is one of the main factors in achieving national security and welfare of the state as a whole, it is urgent to introduce new approaches to solve public health problems.

The functionality of direct management requires the creation of a special executive body with the powers of the budget holder, which can manage the medical subventions allocated for health and the implementation of measures for optimization of the network of healthcare institutions. Providing a medical institution of the basic level status of a legal entity will open the way for receiving its license to conduct medical practice.

It is necessary to adopt special laws, which establish principles of administrative and territorial structure of Ukraine, to define the powers of executive authorities and local self-government at all levels in this field.

Key words:

health reform, comprehensive health care, professional practice.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (5), 717–722

Адміністративно-територіальна система України зазнає кардинальних організаційно-правових змін, котрі в середовищі як громадськості, так і правників, політиків, отримали назву «децентралізація влади» та її складовою – об'єднання територіальних громад, що здійснюється в рамках закону України «Про добровільне об'єднання територіальних громад».

Окремі аспекти реалізації децентралізації державного управління розглядали такі вчені, як О. В. Батанов, В. І. Батрименко, С. В. Березовська, Ю. М. Бисага, В. І. Борденюк, О. М. Бориславська, В. О. Верхогляд, Р. Ю. Гришко, Ю. В. Делія, Т. О. Карабін, Ю. І. Крегул, Р. А. Колишко, О. С. Продаєвич, І. П. Сторожук, М. О. Теплюк, А. Ф. Ткачук, Ю. З. Торхтій, Г. В. Чапала, А. В. Щерба та інші. Проблеми, які виникли у процесі децентралізації управління в галузі охорони здоров'я та розв'язання фінансових питань об'єднаних територіальних громад із забезпечення охорони здоров'я на своїй території, порушували А. І. Зозуля, Г. О. Слабкий, М. В. Шевченко, Ю. Б. Яценко та інші.

Інтерес науковців до проблем процесу створення об'єднаних територіальних громад і вирішення при цьому питань просторового планування посилюється за останні 3 роки у зв'язку з ухваленням Законів України «Про добровільне об'єднання територіальних громад» і «Про засади державної регіональної політики», які на законодавчому рівні започаткували процес реального посилення місцевої та регіональної влади в Україні. Однак аспекти управління галуззю охорони здоров'я, що здійснюватиметься у процесі децентралізації та після його завершення, правові та управлінські науки залишають поза увагою.

Відповідно до середньострокового плану пріоритетних дій уряду, що затверджений Розпорядженням Кабінету Міністрів України від 3 квітня 2017 р. № 275-р., децентралізаційна реформа повинна завершитися у 2020 році шляхом стовідсоткового об'єднання місцевих рад базового рівня у спроможні територіальні громади. Реформа передбачає створення нової моделі територіальної організації влади, децентралізацію завдань, повноважень, відповідальності; розвиток системи місцевого самоврядування та формування спроможних територіальних громад, удосконалення державної регіональної політики тощо. Успішне здійснення реформ децентралізації тісно пов'язане з формуванням нової генерації місцевих політиків і службовців органів місцевого самоврядування, які будуть діяти у принципово нових умовах і потребують нових знань, умінь, навичок [1].

Середньостроковий план пріоритетних дій Уряду до 2020 року, що затверджений Розпорядженням Кабінету Міністрів України від 03.04.2017 №275-р., серед цілей адміністративного реформування закладення підвалин реалізації ефективної політики в галузі освіти, науки, охорони здоров'я та інших сфер національного господарства. Зважаючи на те, що здоров'я населення – один з основних чинників досягнення національної безпеки та добробуту держави загалом, нагальною є необхідність запровадження нових підходів до розв'язання проблем громадського здоров'я.

Очевидною є одночасність здійснення адміністративно-територіального реформування та реформування галузі охорони здоров'я. Оскільки

забезпечення ефективного управління галузі є метою двох операндів – точно збіжних у часі реформаційних процесів, логічним було б запровадження інтегрованого їх проведення із системами регіональних планувань. Але невизначеність у реальному житті в міжсуб'єктній комунікації та міжгруповій взаємодії під час ухвалення управлінських рішень, що спрямовані на забезпечення проведення реформування, зазвичай призводить до результатів із низькою оцінкою управлінського ефекту, а відтак до умов, котрі не забезпечують встановлених законодавством галузевих стандартів у царині охорони здоров'я.

Процес створення, поширення, впровадження нововведень і передового досвіду в повному обсязі позначається на внутрішньому, психічному житті людини, що викликано необхідністю адаптації до умов новизни [2]. Психологічна готовність до змін не завжди означає легкість сприйняття перебудови. Негативно впливають і інші фактори: неякісні нормативно-праві акти, що являють собою нормативно-правову основу реформування, недостатня підготовленість управлінських кадрів, домінування політичної доцільності над правовим обґрунтуванням тощо.

Мета роботи

Визначення основних чинників, що можуть негативно вплинути на просторове планування об'єднаних територіальних громад у частині управління галуззю охорони здоров'я.

Відповідно до мети сформульовані такі завдання:

– виявити негативні фактори в основних нормативно-правових актах, що спрямовані на регулювання адміністративно-територіального реформування та реформування охорони здоров'я;

– встановити взаємозв'язки складностей створення об'єднаних територіальних громад і реформування місцевих систем охорони здоров'я.

Матеріали і методи дослідження

Під час визначення основних чинників, що можуть негативно вплинути на просторове планування об'єднаних територіальних громад у частині управління галуззю охорони здоров'я, були опитані керівники та/або заступники керівників районних відділів охорони здоров'я Львівської, Одеської та Харківської областей, сільські, селищні та міські голови населених пунктів цих областей. У дослідженні використали опитувальник для визначення проблем створення об'єднаних територіальних громад.

Застосування регіонального підходу як складника методологічного забезпечення дослідження проблем реформування зумовлене відмінностями східного, південного та західного регіонів за політичними, економічними, демографічними, соціокультурними та іншими ознаками, що може впливати на формування управлінської мотивації посадових осіб виконавчої влади та місцевого самоврядування, залучених до процесу децентралізації.

Процедура дослідження з використанням опитувальника включала заповнення бланка опитувального листа.

За допомогою догматичного методу проаналізували зміст норм чинного законодавства, що спрямоване на регулювання взаємодії, виявили в ньому колізії та прогалини.

Використання методу компаративістики здійснювали під час комплексного порівняльно-правового аналізу організаційно-правових аспектів розв'язання проблем планування закладів охорони здоров'я під час створення об'єднаних територіальних громад, а методу системного аналізу – при порівнянні різних нормативно-правових актів, що регулюють організаційно-правові відносини при просторовому плануванні адміністративно-територіального устрою.

Застосували й інші теоретичні методи: синтез, порівняння, систематизація, узагальнення теоретичних та емпіричних результатів дослідження.

Результати

Без реформування місцевого самоврядування, здійснення процесів децентралізації неможливо подолати негативні процеси в соціально-економічному та культурному розвитку територіальних громад і регіонів, забезпечити суттєве підвищення рівня та якості життя більшої частини громадян України. Тільки зміна парадигми управління державою, послідовне реформування місцевого самоврядування, територіальної організації влади в Україні, удосконалення наявної системи управління на місцях, розширення повноважень органів місцевого самоврядування сприятимуть побудові місцевої влади на засадах демократії [3].

На думку французького адміністративіста Жоржа Веделя, обґрунтування необхідності децентралізації має подвійний характер. По-перше, «децентралізація, передаючи безпосередньо до рук зацікавлених осіб управління справами, має переваги демократичного характеру», і демократизм «набагато реальніший у місцевих масштабах, ніж у загальнонаціональних». По-друге, «децентралізоване управління, якщо для нього забезпечені необхідні засоби та умови, є набагато менш вагомим і набагато більш практичним, ніж централізоване управління» [4]. Погоджуючись із таким твердженням зауважимо, що адміністративно складні рішення можуть ухвалювати лише інституції без монопольної авторитарності з поліцентричним розподілом повноважень.

За даними дослідження, що виконані в березні 2017 р. ТОВ «Тейлор Нельсон Софрез Україна» в рамках дослідницької кампанії «Моніторинг сприйняття прогресу реформ в Україні для Національної ради реформ», визначено позитивне ставлення до децентралізації: 55 % опитаних осіб підтримували децентралізацію реформи, лише 15 % були проти. Регіональний розподіл показників ставлення до децентралізації вказує, що найбільше прихильників децентралізації – в західному регіоні, що, звісно, впливає на кількість утворених об'єднаних територіальних громад (ОТГ), – цей регіон має найбільшу кількість створених ОТГ [5].

Процес інтеграції інституту самоврядування повинен мати такі елементи децентралізації: системному менеджменту розвитку мікрорівня, мезорівня та макrorівня; модель кооперації територіальних громад

в усіх галузях і сферах української держави; варіанти імплементації налагодження зв'язку між територіальними громадами; розподіл функціональних можливостей регіонів згідно з їхнім оптимальним співвідношенням; інструментарій втілення основних елементів інтеграції децентралізації в інститут самоврядування; виділення зон відповідальності та їхньої імплементації на кризові явища; система оцінювання реалізації впроваджуваної політики децентралізації; розподіл рівня можливості інтегрування децентралізації територіальної громади [6].

Концепція впровадження медичних послуг в об'єднаних територіальних громадах у контексті реформи децентралізації передбачала децентралізаційне реформування управління галузі охорони здоров'я здійснити у три етапи:

- травень 2016 року – створення мережі базового рівня – на рівні об'єднаних територіальних громад;
- листопад 2016 року – створення мережі другого рівня – госпітальних округів на базі майбутніх укрупнених районів;
- листопад 2017 року – створення єдиного медичного простору на рівні держави [7] (Концепція 2016).

Фактичний стан реформування викликає певну стурбованість, адже протягом понад трьох із половиною років з часу ухвалення децентралізаційних законів в окремих регіонах країни процес створення об'єднаних територіальних громад у реальності так і не розпочався, зумовивши гальмування створення мережі охорони здоров'я базового рівня. Другий етап реформування виконано шляхом створення 105 госпітальних округів (за винятком тимчасово непідконтрольних територій Автономної Республіки Крим, окремих районів Донецької та Луганської областей). Так, у Львівській області створили 10 госпітальних округів, в Одеській і Харківській – по 5 госпітальних округів.

Механізм адміністративної децентралізації передбачає перерозподіл владних повноважень і фінансових ресурсів від центральних органів державної влади до відповідних галузевих інституцій місцевої державної влади та місцевого самоврядування або до регіональних органів влади, а також регіональних чи функціональних органів влади у межах визначеної території, водночас зумовлюючи політичну відповідальність владних суб'єктів щодо здійснення планування, фінансування й управління визначених державних функцій. Такий стан речей психологічно не дає повного орієнтування, довіри до адміністративно-політичних інновацій і готовності нести відповідальність за здійснення планування, фінансування й управління. Проблему пасивної поведінки та мовчазного неприйняття моделі децентралізаційного адміністративного реформування спостерігають на усіх досліджених ланках державного та самоврядного апарату, зокрема на рівні керівників, їхніх заступників (виконавців обов'язків керівників) районних відділів охорони здоров'я та найбільше – на рівні сільських, селищних і міських голів. Останні, що безпосередньо залучені до процесів створення об'єднаних територіальних громад, закладений у законі принцип добровільності часто використовують як аргумент для неухвалення відповідних рішень. Цей чинник зумовив факт, що в Бузькому, Дрогобицькому, Золочівському, Турківському та інших районах Львівської області, Дергачівському районі Харківської

області, Болградському районі Одеської області станом на 1 серпня 2018 року не створено жодної ОТГ. Загалом станом на цю дату в Україні з 490 адміністративно-територіальних районів у 130 не створено жодної ОТГ [8].

Добровільність ухвалення рішень про об'єднання громад визначили як недолік, що гальмує процес децентралізації усі з 33 (100 %) опитаних керівників районних відділів охорони здоров'я. Крім цього, 24 (72,73 %) респонденти висловили думку, що принцип добровільності впливає на створення неспроможних територіальних громад, а процес такого створення відбувається без врахування ключових моментів просторового планування на забезпеченість ОТГ лікувальними закладами.

Протилежну позицію відстоюють 66 опитаних сільських, селищних голів: 62 (93,94 %) не вважають, що принцип добровільності гальмує процес утворення ОТГ, 3 (4,55 %) вважають, що гальмує, 1 (1,51 %) не визначився.

Прикладом створення низки ОТГ у Львівській області, які не можна назвати спроможними в частині забезпеченості лікувальними закладами, є Чуквянська, Луківська та Вільшаницька сільські об'єднані територіальні громади Самбірського району, Заболотцівська сільська об'єднана територіальна громада Бродівського району, Волицька сільська об'єднана територіальна громада Мостиського району тощо. Мережа закладів охорони здоров'я цих об'єднаних громад представлена фельдшерсько-акушерськими/фельдшерськими пунктами амбулаторій центрів первинної медичної допомоги. Формат цих ОТГ породжує нову проблему щодо здійснення господарської діяльності з медичної практики сільськими, селищними радами ОТГ, оскільки вони є органами місцевого самоврядування, що здійснюють повноваження місцевого самоврядування, а не належать до органів виконавчої влади [9]. Отже, забезпечення функцій безпосереднього управління потребує створення спеціального виконавчого органу з повноваженнями розпорядника коштів. Лише такі органи, а не безпосередньо ради ОТГ, можуть розпорядитись медичними субвенціями, що відповідно до п. 3 ч. 1 ст. 89, п. 3 ч. 1 ст. 90 та ст. 103-4 Бюджетного кодексу України спрямовуються на охорону здоров'я та реалізацію заходів з оптимізації мережі закладів охорони здоров'я.

Не органічне (штучне) поєднання населених пунктів в єдині територіальні громади без врахування принципів вирішень розвитку, планування, забудови та використання території поселень для забезпечення виконання медико-санітарних функцій відповідних органів (саме такі принципи – в генеральних планах населених пунктів) є потенційним фактором неспроможності об'єднаних територіальних громад.

Перерозподіл коштів у бік збільшення на користь мережі базового рівня та лікувальних закладів мережі третього рівня викликає реальну загрозу ліквідації мережі другого рівня в містах із понад 50 000 мешканців, що важливо для територіальних громад, що сформовані на базі цих поселень.

Результати завершення бюджетних 2016 та 2017 років засвідчили неузгодженість процесів децентралізації та медичної реформи, оскільки утворення ОТГ і виділення їм прямих бюджетних субвенцій із державного бюджету спричинило фактичний нерівномірний

розподіл коштів між поселеннями, що об'єднані в ОТГ і необ'єднаними в них.

Спостерігається суперечність системи чинного адміністративно-територіального устрою з формуванням меж тих ОТГ, в яких об'єднуються поселення, що належать до суміжних, однак різних адміністративних районів. Отже, є загроза, що створені поспіхом госпітальні округи не будуть збігатися із майбутнім адміністративним устроєм, ускладнюючи на практиці визначення центральної районної лікарні, на базі якої створюватиметься установа інтенсивного лікування. Гострота цього питання зумовила ухвалення Львівською обласною радою звернення до Кабінету Міністрів України та Міністерства охорони здоров'я України з викладенням цих адміністративних ризиків [10]. Рішення про звернення на адресу центральних органів публічної влади, спрямоване на врегулювання меж госпітального округу, ухвалене Тернопільською районною радою Тернопільської області [11].

Домінує показник негативної оцінки опитаними керівниками районних відділів охорони здоров'я процесу створення госпітальних округів до завершення створення ОТГ – 28 (84,85%) осіб вважають одночасне проведення реформ негативним фактором, 2 (6,06 %) – позитивним, 2 (6,06 %) не визначились з оцінкою. Негативну оцінку одночасного проведення реформ дали і більшість опитаних сільських, селищних і міських голів – 48 (72,73 %), 9 (13,64 %) опитаних назвали позитивним фактором, 2 (3,03 %) вважають, що збіжність реформ у часі не впливає на якість процесів реформування, 1 (1,51 %) – респондент не визначився з оцінкою.

Збіжність у часі процесів створення ОТГ і госпітальних округів є чинником, що має певні адміністративно-праві та організаційно-правові загрози, мінімізація яких забезпечиться підготовкою системи первинної та екстреної медичної допомоги на догоспітальному етапі на рівні ОТГ.

Методика формування спроможних територіальних громад, що затверджена Постановою Кабінету Міністрів України № 214 від 08.04.2015, визначає спроможними такі територіальні громади сіл (селищ, міст), які в результаті добровільного об'єднання здатні самостійно або через відповідні органи місцевого самоврядування забезпечити належний рівень надання послуг, зокрема у галузі освіти, культури, охорони здоров'я, соціального захисту, житлово-комунального господарства з урахуванням кадрових ресурсів, фінансового забезпечення та розвитку інфраструктури відповідної адміністративно-територіальної одиниці.

Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» обумовлює, що мережа державних і комунальних закладів охорони здоров'я формується з урахуванням потреб населення в медичному обслуговуванні, необхідності забезпечення належної якості такого обслуговування, своєчасності, доступності для громадян, ефективного використання матеріальних, трудових і фінансових ресурсів. Закон зобов'язує державу забезпечити доступність усіх видів медичної допомоги: первинну медико-санітарну, амбулаторно-поліклінічну та стаціонарну допомогу (лікарні широкого профілю, спеціалізовані медико-санітарні частини, пологові будинки, поліклініки й амбулаторії, загальні стоматологічні

поліклініки, а також дільничні лікарні, медичні амбулаторії, фельдшерсько-акушерські, фельдшерські пункти, центри первинної медико-санітарної допомоги тощо.

Опозиційне ставлення до запропонованої моделі реформування галузі охорони здоров'я, що поєднана зі створенням ОТГ, демонструє президія профспілки працівників охорони здоров'я України, яка у своїй постанові «Про вплив фінансової та адміністративної децентралізації на трудові відносини та діяльність закладів охорони здоров'я» від 23.02.2016 № ПР7-1 відзначає, що фінансова та адміністративна децентралізація, яка запроваджується в Україні на виконання Закону України «Про добровільне об'єднання територіальних громад», суперечить процесу реформування системи охорони здоров'я (розмежування медичної допомоги за видами, зокрема формування центрів екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, центрів первинної медико-санітарної допомоги) та має низку загроз як для трудових відносин у галузі охорони здоров'я, так і для діяльності закладів охорони здоров'я. На думку профспілкового органу, передача лікувальних установ в управління ОТГ без коригування низки нормативно-правових актів призведе до порушень Закону України «Про ліцензування видів господарської діяльності», Кодексу законів про працю України, Бюджетного кодексу України інших нормативно-правових актів, спричинить масове звільнення медичного персоналу, переривання стажу безперервної роботи працівників, а відтак до втрати права на відповідні грошові надбавки, труднощі щодо забезпечення потреби закладу охорони здоров'я необхідним адміністративно-господарським персоналом (економіст, юрист, охорона праці тощо), функції яких раніше виконували адміністрації центральних районних лікарень, а найголовніше може викликати скорочення мережі лікувальних закладів.

На нашу думку, застереження профспілкового органу мають право на існування, однак частина суперечностей може бути усунена організаційно-правовими методами. Так, надання лікувальній установі базового рівня статусу юридичної особи відкриє шлях для отримання ліцензії на право здійснення медичної практики. Запобігання порушення п. 3 ч. 1 ст. 89 Бюджетного кодексу України щодо витрат на вторинну медичну допомогу, яку заклад охорони здоров'я ОТГ не зможе надавати через відсутність відповідних матеріально-технічних і кадрових ресурсів, а також доцільності (мала чисельність територіальної громади), забезпечується укладанням додаткових договорів між ОТГ і районною радою.

Висновки

1. Аналіз досвіду створення об'єднаних територіальних громад і правової поведінки посадових осіб, які залучені до процесу об'єднання, показав:

– неефективність процедури створення з застосуванням принципу добровільності об'єднання територіальних громад і здійснення реформування галузі управління охороною здоров'я до повного завершення їх створення;

– застосування встановленого Законом України «Про добровільне об'єднання територіальних громад» принципу добровільності дає можливість органам

місцевого самоврядування та їхнім посадовим особам уникати об'єднання чи затримувати його, а також створює умови для об'єднання в неспроможні територіальні громади.

2. Необхідно ухвалити спеціальний закон, яким встановлюються засади адміністративно-територіального устрою України, органи, до повноважень яких належить розгляд і розв'язання питань адміністративно-територіального устрою, порядок утворення та ліквідації адміністративно-територіальних одиниць, встановлення і зміна їхніх меж.

3. Нагальним є ухвалення спеціального закону, що спрямований на регулювання децентралізації управління в галузі охорони здоров'я, яким визначити повноваження органів виконавчої влади та місцевого самоврядування всіх рівнів у цій сфері, встановити концептуальні принципи децентралізації.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Янчук А. О., д-р юрид. наук, професор, Державний секретар, Міністерство охорони здоров'я України, м. Київ.

Кузнichenko С. О., д-р юрид. наук, професор, головний науковий співробітник, Інститут законодавства Верховної Ради України, м. Київ.

Околович М. Є., аспірант каф. адміністративного права та адміністративного процесу, Одеський державний університет внутрішніх справ, Україна.

Сведения об авторах:

Янчук А. А., д-р юрид. наук, профессор, Государственный секретарь, Министерство здравоохранения Украины, г. Киев.

Кузнichenko С. О., д-р юрид. наук, профессор, главный научный сотрудник, Институт законодательства Верховной Рады Украины, г. Киев.

Околович М. Е., аспирант каф. административного права и административного процесса, Одесский государственный университет внутренних дел, Украина.

Information about authors:

Yanchuk A. O., PhD, Doctor of Law, Professor, State Secretary of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv.

Kuznichenko S. O., PhD, Doctor of Law, Professor, Senior Researcher of the Institute of Law of the Verkhovna Rada of Ukraine, Kyiv.

Okolovich M. Ye., Postgraduate Student, Odesa State University of Internal Affairs, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 03.08.2018

Після доопрацювання / Revised: 07.08.2018

Прийнято до друку / Accepted: 13.08.2018

Список літератури

- [1] Місцеве самоврядування в умовах децентралізації повноважень: навчальний посібник / А.П. Лелеченко, О.І. Васильєва, В.С. Куйбіда, А.Ф. Ткачук. – К., 2017. – 110 с.
- [2] Сокурченко В. Прогностична компетентність правоохоронців у контексті їхньої готовності до інноваційної діяльності / В. Сокурченко, Д. Швець, В. Уваров // Наука і освіта. – 2018. – №3. – С. 85–91.
- [3] Крегул Ю. Реформування місцевого самоврядування в Україні / Ю. Крегул, В. Батрименко // Зовнішня торгівля: економіка, фінанси, право. – 2016. – №1. – С. 17–27.
- [4] Ведель Ж. Административное право Франции / Ж. Ведель; пер. с франц. Л.М. Энтина. – М.: Прогресс, 1973. – 512 с.
- [5] Формування об'єднаних територіальних громад: стан, проблемні питання та шляхи їх вирішення: аналітична записка / Національний

інститут стратегічних досліджень [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.niss.gov.ua/content/articles/files/terutor_gromad-86ead.pdf.

- [6] Гришко Р.Ю. Реформування місцевого самоврядування в Україні у напрямку децентралізації управління : дис. на здобуття наукового ступеня к.ю.н. : 25.00.04 / Р.Ю. Гришко ; Класичний приватний університет. – Запоріжжя, 2017. – 208 с.
- [7] Концепція впровадження медичних послуг в об'єднаних територіальних громадах у контексті реформи децентралізації [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.slideshare.net/ZubkoGennadiy/ss-60956042>.
- [8] Хто з областей в лідерах, а хто в аутсайдерах у впровадженні децентралізації – дані Мінрегіону [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://decentralization.gov.ua/news/8664>.
- [9] Шевченко М.В. Фінансова децентралізація в системі охорони здоров'я / М.В. Шевченко, Ю.Б. Яценко // Економіка і право охорони здоров'я. – 2016. – №2(4). – С. 39–43.
- [10] Рішення Львівської обласної ради «Про звернення Львівської обласної ради» від 14.02.2017 р. №371 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.oblrada.lviv.ua/>.
- [11] Рішення Теребовлянської районної ради «Про звернення депутатів Теребовлянської районної ради щодо включення територіальних громад Золотниківської об'єднаної територіальної громади Теребовлянського району Тернопільської області в Тернопільський госпітальний округ Тернопільської області» від 25.04.2017 р. №361 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.oblrada.lviv.ua/terabrada.gov.ua/?attachment_id=2408.

References

- [1] Lelechenko, A. P., Vasyliova, O. I., Kuibida, V. S., & Tkachuk, A. F. (2017) *Mistseve samovriaduvannya v umovakh detsentralizatsii povnovazhen* [Local self-government in the conditions of decentralization of authority: teaching. Manual]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [2] Sokurenko, V., Shvets, D., & Uvarov, V. (2018) Prohnostychna kompetentnist pravookhorontsiv u konteksti yikhnoi hotovnosti do innovatsiinoi diialnosti [Predictive competence of police officers in terms of their readiness for innovation activity]. *Nauka i osvita*, 3, 85–91. [in Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.24195/2414-4665-2018-3-11>.
- [3] Kregul, Yu., & Batrymenko, B. (2016) Reformuvannya mistsevoho samovriaduvannya v Ukraini [Reform of local self-government in Ukraine]. *Zovnishnia torhivlia: ekonomika, finansy, pravo*, 1, 17–27. [in Ukrainian].
- [4] Vedel' Zh. (1973) *Administrativnoe pravo Francii* [Administrative law of France]. Moscow: Progress. [in Russian].
- [5] Natsionalnyi instytut stratehichnykh doslidzhen. Formuvannya ob'iednanykh terytorialnykh hromad: stan, problemni pytannia ta shliakhy yikh vyryshennia: analitichna zapyska [Formation of united territorial communities: state, problem issues and ways of their solution. Analytical note]. Retrieved from http://www.niss.gov.ua/content/articles/files/terutor_gromad-86ead.pdf [in Ukrainian].
- [6] Hryshko, R. Yu. (2017) *Reformuvannya mistsevoho samovriaduvannya v Ukraini u napriamku detsentralizatsii upravlinnia* (Dis...kand. yur. nauk) [Reforming Local Self-Government in Ukraine in the direction of decentralization of management Dr. law. sci. diss.]. Zaporizhzhya. [in Ukrainian].
- [7] Kontseptsiiia vprovadzhennia medychnykh posluh v ob'iednanykh terytorialnykh hromadakh u konteksti reformy detsentralizatsii [Concept of introduction of medical services in the united territorial communities in the context of decentralization reform]. Retrieved from <https://www.slideshare.net/ZubkoGennadiy/ss-60956042> [in Ukrainian].
- [8] Khto z oblastei v liderakh, a khto v autsajderakh u vprovadzhenni detsentralizatsii – dani Minrehionu [Which of the areas in the leaders, and who in the outsiders in the implementation of decentralization – data Minregion]. Retrieved from <https://decentralization.gov.ua/news/8664> [in Ukrainian].
- [9] Yashchenko, Yu. B. & Shevchenko, M. V. (2016) Finansova detsentralizatsiia v systemi okhorony zdorovia [Financial decentralization in the health system]. *Ekonomika i pravo okhorony zdorovia*, 2(4), 39–43. [in Ukrainian].
- [10] Rishennia Lvivskoi oblasnoi rady «Pro zvernennia Lvivskoi oblasnoi rady» vid 14.02.2017 r. №371 [Decision of the Lviv Regional Council «On the appeal of the Lviv Regional Council» from February 14, 2017, №371]. Retrieved from <http://www.oblrada.lviv.ua/> [in Ukrainian].
- [11] Rishennia Terebovlianskoi raionnoi rady «Pro zvernennia deputativ Terebovlianskoi raionnoi rady shchodo vkluchennia terytorialnykh hromad Zolotnykivskoi obiednanoi terytorialnoi hromady Terebovlianskoho raionu Ternopils'koi oblasti v Ternopil'skyi hospitalnyi okruh Ternopils'koi oblasti» vid 25.04.2017 r. №361 [Decision of Terebovlya district council dated «About the appeal of the deputies of Terebovlya district council to include the territorial communities of the Zolotnyky united territorial community of the Terebovlyan district of the Ternopil region in the Ternopil city hospital of Ternopil region» April 25, 2017, №361. Retrieved from http://www.oblrada.lviv.ua/terabrada.gov.ua/?attachment_id=2408.

Матриксна металопротеїназа-8 у ранній діагностиці генералізованого пародонтиту

О. О. Фастовець¹, А. Ю. Лукаш²

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, ²Запорізький державний медичний університет, Україна

Чимала поширеність захворювань пародонта на тлі тенденції до її зростання робить проблему пошуку методів ранньої діагностики та вибору раціональної превентивної терапії генералізованого пародонтиту вельми актуальною.

Мета роботи – визначити перспективність використання матриксної металопротеїнази-8 (ММП-8) для ранньої діагностики генералізованого пародонтиту згідно з аналізом сучасних літературних джерел за останні два роки.

В огляді наукової літератури наведено дані про біологічні властивості ММП-8, її значення у процесах деструкції колагену, а також результати здійснених клініко-експериментальних досліджень, що присвячені з'ясуванню ролі ММП-8 у патогенезі генералізованого пародонтиту. Відзначено, що вміст цього ферменту є показовим щодо трансформації запального процесу в яснах у деструкцію альвеолярної кістки, тому може бути розглянутий як прогностичний маркер розвитку генералізованого пародонтиту навіть за відсутності вираженої клінічної симптоматики. Збільшення активності ММП-8 свідчить про агресивну форму захворювання, що потребує специфічного лікування. Особлива увага надана ММП-8 як біохімічному маркеру, що описує особливості перебігу генералізованого пародонтиту, зокрема на тлі супутніх захворювань (цукровий діабет, ревматоїдний артрит), а також у курців. Описано зв'язок рівня ММП-8 з іншими біохімічними маркерами (інтерлейкінами, імуноглобулінами, простагландінами) при запально-дистрофічному ураженні навколорізних тканин. Виконали порівняльне оцінювання ефективності сучасних методів вивчення ММП-8 у різних біологічних рідинах. Визначили перспективи та особливості застосування ММП-8 для діагностики та лікування періімплантитів, подібних за механізмами розвитку до пародонтиту.

Висновки. Доцільними є дослідження щодо можливості застосування ММП-8 не тільки для ранньої діагностики генералізованого пародонтиту, але й для прогнозування його перебігу з метою розробки індивідуального підходу в лікуванні хворого. Наступні дослідження у цьому напрямі дадуть можливість уникнути неоднозначності та суперечливості даних фахової літератури і підтвердять клінічну ефективність застосування ММП-8 для практичної стоматології.

Ключові слова:

генералізований пародонтит, матриксна металопротеїназа-8, рання діагностика.

Запорізький

медичний

журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 723–728

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.5.141686

E-mail:

fastovets.e@ex.ua

Матриксная металлопротеиназа-8 в ранней диагностике генерализованного пародонтита

Е. А. Фастовец, А. Ю. Лукаш

Значительная распространенность заболеваний пародонта на фоне тенденции к ее увеличению делают проблему поиска методов ранней диагностики и выбора рациональной превентивной терапии генерализованного пародонтита актуальной.

Цель работы – определить перспективность использования матриксной металлопротеиназы-8 (ММП-8) для ранней диагностики генерализованного пародонтита по данным анализа современных литературных источников за последние два года.

В обзоре научной литературы представлены сведения о биологических свойствах ММП-8, ее значение в процессах деструкции коллагена, а также показаны результаты проведенных клинико-экспериментальных исследований, посвященных уточнению роли ММП-8 в патогенезе генерализованного пародонтита. Отмечается, что содержание данного фермента является показательным относительно трансформации воспалительного процесса в деснах в деструкцию альвеолярной кости, поэтому может рассматриваться как прогностический маркер генерализованного пародонтита даже при отсутствии выраженной клинической симптоматики. Более того, увеличение активности ММП-8 свидетельствует об агрессивной форме заболевания, требующей специфического лечения. Особое внимание уделено ММП-8 как биохимическому маркеру, описывающему особенности течения генерализованного пародонтита, в частности на фоне сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ревматоидный артрит), а также у курильщиков. Описывается связь уровня ММП-8 с другими биохимическими маркерами (интерлейкинами, иммуноглобулинами, простагландинами) при воспалительно-дистрофических поражениях околозубных тканей. Проведена сравнительная оценка эффективности современных методов исследования ММП-8 в различных биологических жидкостях. Определены перспективы и особенности применения ММП-8 для диагностики и лечения перимплантитов, сходных по механизмам развития с пародонтитом.

Выводы. Целесообразно проведение последующих исследований возможности применения ММП-8 не только для ранней диагностики генерализованного пародонтита, но и для прогнозирования его течения с целью разработки индивидуального подхода в лечении больного. Также дальнейшие исследования в этом направлении позволят уйти от неоднозначности и противоречивости данных специализированной литературы и подтвердят клиническую эффективность применения ММП-8 для практической стоматологии.

Ключевые слова:

генерализованный пародонтит, матриксная металлопротеиназа-8, ранняя диагностика.

Запорожский

медицинский

журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 723–728

Matrix metalloproteinase-8 in early diagnostics of generalized periodontitis

O. O. Fastovets, A. Yu. Lukash

The significant prevalence of periodontal diseases on the background of its tendency to increase makes the issue of search for early diagnostic methods and rational preventive therapeutic choice in generalized periodontitis to be topical.

Purpose of the article is to determine the prospects for matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) using for early diagnosis of generalized periodontitis according to the modern literature analysis over the past two years.

Key words:

periodontitis, matrix metalloproteinase 8, early diagnosis.

Zaporozhye

medical journal

2018; 20 (5), 723–728

The review presents data on the biological properties of MMP-8, its role in the processes of collagen destruction and also shows the results of clinical and experimental studies devoted to clarifying the role of MMP-8 in the pathogenesis of generalized periodontitis. It is noted that this enzyme content is indicative of the gums inflammatory process transformation to the alveolar bone destruction; therefore it can be considered as the prognostic marker for generalized periodontitis, even in the absence of pronounced clinical symptoms. Moreover, the increase in MMP-8 activity indicates the aggressive form of the disease requiring specific treatment. Particular attention is given to MMP-8 as the biochemical marker describing the features of generalized periodontitis course, in particular on the background of comorbid diseases such as diabetes, rheumatoid arthritis and in smokers. The relationship between MMP-8 level and other biochemical markers (interleukins, immunoglobulins, prostaglandins) is described in inflammatory-dystrophic lesions of the periodontal tissues. The comparative evaluation of the MMP-8 modern methods of determination effectiveness in various biological fluids has been carried out. Prospects and peculiarities of MMP-8 using in diagnostics and treatment for peri-implantitis, which are similar in pathogenesis to periodontitis, have been defined.

Conclusions. It is worthwhile conducting the further studies of the MMP-8 possible use not only for the early diagnosis of generalized periodontitis, but also for its character prediction in order to develop the personal approach to patient care. Also, further studies in this direction will give an opportunity to move away from ambiguity and inconsistency in literature data and confirm the clinical effectiveness of MMP-8 for practical dentistry.

Поширеність захворювань пародонта становить 20–50 % від загальної кількості світового населення [1]. Генералізований пародонтит є серйозною соціально-економічною проблемою, бо є причиною втрати зубів у 21,0 % випадків [2]. Тенденція до зростання поширеності захворювання, що зумовлена збільшенням тривалості життя населення в сукупності зі зростанням факторів ризиків, робить актуальним пошук ефективних методів ранньої діагностики та превентивного лікування [3,4].

Діагностика генералізованого пародонтиту не становить труднощів при вираженій клінічній симптоматиці, але виявити передумови для розвитку патологічного процесу, його переходу з запальної стадії, що локалізована в яснах, у запально-деструктивну, котра характеризується ураженням кісткової тканини альвеолярного відростка, є доволі складним завданням і потребує додаткових методів дослідження. В цьому плані перспективними є неінвазивні методи діагностики, до яких належить біохімічне дослідження слини та ясенної рідини [5].

Мета роботи

Визначити перспективність використання матриксної металопротеїнази-8 (ММП-8) для ранньої діагностики генералізованого пародонтиту згідно з аналізом сучасних джерел фахової літератури за останні два роки.

Доведено, що головною причиною розвитку запалення у тканинах пародонта є мікробний фактор: якісні й кількісні зміни мікрофлори порожнини рота, зокрема активація пародонтопатогенних мікроорганізмів [6]. Водночас, з погляду патогенезу, пародонтит є однією з причин руйнування сполучної тканини пародонтального комплексу, що характеризується порушенням метаболізму колагену й протеоліканів, та, як наслідок, – резорбцією кістки та утворенням пародонтальних кишень [7].

Розвиток запального процесу в пародонті призводить до збільшення секреції прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 α , інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин- α . Відповідно до цього, нейтрофіли виробляють велику кількість ферментів, зокрема матрикських металопротеїназ, і медіаторів запалення. Збільшення концентрації останніх у слині є ранньою діагностичною ознакою запальних процесів у ротовій порожнині. Матриксні металопротеїнази слід вважати ключовими щодо опису пародонтального статусу, тому що колаген I типу в переважній кількості знаходиться в

екстрацелюлярному матриксі навколозубних тканин. Отже, особливу увагу в контексті ранньої діагностики деструктивних процесів у кістковій компоненті пародонта треба приділяти збільшенню концентрації ферментів, що беруть участь у руйнуванні сполучної тканини внаслідок розвитку запалення, а саме колагеназам, до яких і належать матриксні металопротеїнази. Серед останніх матриксну металопротеїназу-8 (ММП-8) вважають головною при пародонтиті, бо 90–95 % колагенолітичної активності припадає саме на неї [8].

Матриксні металопротеїнази, Zn²⁺ та Ca²⁺-залежні ендопептидази є ферментами метаболізму більшості білків позаклітинного матриксу на різних етапах запального процесу. Матриксна металопротеїназа-8 (ММП-8) належить до ММП секреторного типу (класичних, вільних, розчинних), до класу колагеназ. Уперше відкрита у нейтрофілах, тому й отримала назву нейтрофільної колагенази. Вона накопичується у специфічних гранулах нейтрофілів, що циркулюють. Активна переважно щодо колагену I типу, хоча має вплив і на інші типи колагенів. Синтез ММП-8 макрофагами пов'язаний із пролонгованою дією протизапальних цитокінів. Іншими джерелами надходження ММП-8 є диференційовані гранулоцити, епітеліальні клітини, фібробласти, моноцити, плазмодити. Активують і стимулюють звільнення ММП-8 у вогнищі запалення інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-8, фактор некрозу пухлин- α [9].

Унаслідок клініко-лабораторних спостережень, за даними вивчення 34 слинних протеїназ, встановлено: ММП-8 є однією з найпоказовіших щодо перебігу запалення в пародонті, тому саме вона може бути рекомендована як маркер для ранньої діагностики та моніторингу перебігу захворювання. Крім ММП-8 при розвитку запального процесу в пародонті визначається збільшення концентрації ММП-9 і ММП-2, при цьому дані, що отримали, доволі суперечливі [10].

Нині, виходячи зі встановленої кореляції між рівнем ММП-8 і продуктами розпаду колагену I типу у хворих на генералізований пародонтит порівняно зі здоровими, рівень цього ферменту в біологічних рідинах розглядають як біомаркер пародонтиту [11].

При генералізованому пародонтиті вміст ММП-8 збільшується, фермент переходить до активної форми, беручи участь у деструкції тканин пародонта. Пацієнти з тяжкою формою захворювання мають високий рівень ММП-8 в ясенній рідині (65 нг/мл проти 7 нг/мл здорових осіб). Збільшення концентрації ММП-8 у слині свідчить

про агресивний перебіг запально-деструктивного процесу в навколорубних тканинах. ММП-8 вважають маркером таких форм генералізованого пародонтиту, що мають перебіг із руйнуванням альвеолярної кістки та порушенням секреції нейтрофілів [9].

Зіставлення рівня ММП-8 у ясенній рідині здорових осіб та у вмісті патологічних зубоясенних кишень у хворих на генералізований пародонтит дало можливість виявити суттєву різницю – $8231,70 \pm 1279,2$ пг/мл проти $1534,67 \pm 814,9$ пг/мл; $p < 0,001$. Визначено, що рівень металопротеїнази зростає відповідно до інтенсивності запально-дистрофічного процесу в пародонті [12].

Значення ММП-8 слини у хворих на генералізований пародонтит значно варіюють залежно від швидкості слиновиділення, вживання антимікробних препаратів, навіть від наявності паління в анамнезі [13].

Варіабельність результатів різних досліджень може бути зумовлена також різними методами діагностики (ELISA, IFMA, Luminex). Зауважимо, «золотим стандартом» для визначення ММП-8 як у сироватці крові, так і у слині та вмісті пародонтальних кишень або ясенній рідині є імуноферментний аналіз (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA). Останнім часом стверджують про достатню ефективність і більшу зручність «point-of-care (POC)»-тестування за допомогою пристрою імпульсної дії POCID [14]. Також доведено, що при захворюваннях пародонта показовим є вивчення рівня ММП-8 за допомогою імуноферментного методу у зразках рідини, взятої з зубоясенних кишень за допомогою смужок PerioPaper [15].

ММП-8 є перспективним біомаркером у ротовій порожнині (в ясенній рідині, періімплантатній рідині та слині) не тільки для визначення прогресивних фаз пародонтиту та контролю за ефективністю лікування, але й періімплантиту. Матриксна металопротеїназа-8 може бути використана самостійно або разом з іншими показниками – інтерлейкіном-1 β та вмістом *Porphyromonas gingivalis* у пародонтальних кишнях. Цей діагностичний комплекс рекомендується як альтернативний, коли всебічне пародонтальне обстеження не можливе [11].

Згідно з результатами клінічних досліджень, серед 463 хворих на генералізований пародонтит різного ступеня тяжкості також визначена більша діагностична ефективність застосування матриксної металопротеїнази у комплексі з іншими маркерами запального процесу в пародонті, такими як *Porphyromonas gingivalis* та інтерлейкін-1 β [16].

Поряд із вивченням змін мікрофлори пародонтальних кишень ММП-8 у комплексі з IL-8 застосовується для визначення ефективності пародонтологічного лікування [17].

За результатами дослідження 59 осіб, здоровий пародонт мали 19 із них, гінгівіт діагностували у 20, генералізований пародонтит – також у 20. Встановили, що рівень ММП-8 підвищується при розвитку пародонтиту, а при гінгівіті він залишається таким, як в осіб зі здоровим пародонтом. Доволі важливим для діагностики є те, що рівень ММП-8 у слині вірогідно корелював із рівнем цього маркера в сироватці крові у хворих на пародонтит [18].

Не можна ігнорувати розбіжність даних щодо показовості ММП-8 при пародонтиті порівняно зі здоровими особами. Неоднозначність для широкого застосування

цього маркера також пов'язана з відсутністю критеріїв норми, яка може значно коливатись залежно від статі, віку або інших індивідуальних особливостей [5].

Безсумнівним є вплив супутніх захворювань на показники ММП-8 при генералізованому пародонтиті. Ступінь кореляції між рівнем ММП-8 у слині та показниками стану пародонта зростає у хворих на пародонтит, які мають в анамнезі паління, цукровий діабет 2 типу, що особливо виражене при комбінації цих патогенетичних чинників [19].

Про суттєву роль ММП-8 у патогенезі генералізованого пародонтиту на тлі загальної патології свідчать результати дослідження, що здійснили серед 103 здорових осіб і 104 хворих на ревматоїдний артрит. Генералізований пародонтит середнього та тяжкого ступенів діагностували у 65 % хворих на ревматоїдний артрит та у 79 % здорових. Цікаво, що на тлі майже однакового кількісного та якісного складу мікрофлори ($p > 0,05$) у хворих на ревматоїдний артрит спостерігали вірогідне збільшення ММП-8 у вмісті зубоясенних кишень порівняно зі здоровими ($15,3 \pm 3,8$ нг/мл проти $9,1 \pm 1,1$ нг/мл при захворюванні середнього ступеня тяжкості та $21,7 \pm 4,0$ нг/мл при $13,1 \pm 3,0$ нг/мл при тяжкій його формі, $p < 0,001$) [20]. Отже, можна припустити, що збільшення секреції ММП-8 ілюструє патогенетичний механізм, через який загальні порушення позначаються на перебігу запально-дистрофічного процесу в пародонті.

У хворих на ревматоїдний артрит лікування генералізованого пародонтиту призводить до зниження рівня ММП-8, простагландину E2 та інтерлейкіну-6 в ясенній рідині [21,22].

Також ММП-8 була показана як проміжна ланка патогенезу генералізованого пародонтиту, що погіршує перебіг захворювання у курців, за результатами дослідження 60 хворих із захворюванням різного ступеня тяжкості [23].

У хворих на генералізований пародонтит при цукровому діабеті 2 типу рівень матриксних металопротеїназ, зокрема ММП-8, у ясенних біоптатах вірогідно вищий, аніж у взятих для порівняння курців ($p < 0,05$), що дає можливість зробити висновок про більший ступінь деградації сполучної тканини в цих хворих [24]. Результати, котрі отримали, дають можливість розглядати ММП-8 як маркер тяжкого, прогресуючого процесу в навколорубних тканинах.

Вивчення активності ММП-8 і характеру пародонтальної мікрофлори у 110 хворих на генералізований пародонтит середнього та тяжкого ступенів до та після трансплантації печінки дало змогу встановити відсутність суттєвих змін у складі мікрофлори. Рівень ММП-8 зростає, що було пов'язано з вживанням імуносупресивних препаратів [25].

Вміст ММП-8 у слині поряд з рівнями IgA та IL-1 β є вельми показовим не тільки для діагностики та моніторингу результатів лікування, але й щодо контролю над якістю здійснення профілактичних заходів щодо розвитку захворювань пародонта. Такий висновок зробили дослідники після вивчення динаміки показників серед 50 осіб (30 хворих на пародонтит середнього та тяжкого ступенів тяжкості та 20 осіб, які мали здоровий пародонт) до проведення професійної гігієни порожнини рота, через 6 і 12 тижнів. Встановлено, що

на відміну від здорових осіб, серед яких майже відсутні зміни біохімічних показників, що вивчали, у хворих на пародонтит відбувається їх зниження протягом усього терміну лікування ($p < 0,05$) [26].

Розглядаючи аутопротеолітичну природу деградації сполучнотканинного матриксу пародонта, невивченим залишається питання про регуляторні механізми підвищення активності металопротеїназ. У зв'язку з цим надзвичайно актуальною є проблема пошуку прогностично значущих генетичних маркерів схильності до пародонтиту, а також розробка діагностичних тест-систем для визначення транскриптів на тлі конкретного біоценозу [27,28].

Відомо про провідну роль генетичної схильності до розвитку захворювань пародонта, яка може реалізовуватись, зокрема, через систему імунного захисту. Так, однією з гіпотез є те, що генетичним підґрунтям щодо розвитку пародонтиту на початкових стадіях є зміни у рівні ММП-8. Здійснили дослідження ДНК, що взята у 29 фінських підлітків віком 15–17 років, які схильні до розвитку запального процесу в тканинах пародонта. Встановлено, що наявність 3 і більше пародонтальних кишень глибиною понад 4 мм була пов'язана з рецептором вітаміну D (VDR). Жодний інший однонуклеотидний поліморфізм із тих, які вивчали, не показав залежності від рівня ММП-8. У результаті, по-перше, генетичні поліморфізми поєднані з початковими стадіями пародонтиту; по-друге, тестування на ММП-8 може бути маркером на донозологічних стадіях розвитку патологічного процесу, бо має генетичне тло, яке сприяє цьому [27]. Оцінювання експресії генів IL8, TNF- α , ММП-8 і ММП-9, котре здійснене серед 288 пацієнтів із генералізованим пародонтитом без тяжкої соматичної патології віком 21–63 роки, диференційованих залежно від глибини пародонтальних кишень і тяжкості запально-дистрофічного процесу, дало можливість стверджувати: патологічна рухомість зубів не асоційована з кількістю транскриптів генів ММП-8 і геномної ДНК людини [28].

Крім названих діагностичних аспектів підвищений рівень матриксних металопротеїназ, зокрема ММП-8, пов'язують з активною стадією запально-дистрофічного процесу у тканинах пародонта та, відповідно, стрімкою деструкцією кісткової тканини [29]. Це дає можливість вважати її маркером переходу запального процесу в яснах, що спостерігається при гінгівіті, до деструкції альвеолярної кістки, яка є прогностичною ознакою пародонтиту [30].

Розглядаючи етіопатогенетичні чинники пародонтиту, відзначимо, що до зростання рівня металопротеїназ на тлі розвитку клініки пародонтиту здатна призвести й оклюзійна травма, наприклад, внаслідок ортодонтичного лікування [31]. Так, в експериментальній моделі пародонтиту на мишах показано, що усунення лігатур, які використовували для запуску патологічного процесу, нормалізує рівень ММП-8. Периімплантит характеризується збереженням збільшеної концентрації цього ферменту в сироватці крові [32].

Між патогенезом пародонтиту та периімплантиту доволі часто проводять паралелі. Однак в експерименті на мишах продемонстрована більша тяжкість запально-дистрофічного процесу навколо імплантатів, аніж навколо зубів, що характеризувалась відповідно більшою концентрацією ММП-8 [33].

За результатами дослідження 89 пацієнтів, яким вжили 171 внутрішньокістковий імплантат, рівень ММП-8 не відрізнявся при мукозиті та периімплантиті на відміну від гінгівіту та пародонтиту [34].

Висновки

За результатами аналізу джерел фахової літератури, можна стверджувати показовість динаміки ММП-8 щодо виникнення та розвитку запально-деструктивного процесу у тканинах пародонта. Неоднозначність і суперечливість даних, що зумовлені різним контингентом обстежених, різними методиками проведення дослідження, а також відсутність критеріїв норми утруднює можливість практичного застосування цього маркера у хворих на генералізований пародонтит.

Перспективи подальших досліджень. Наступні дослідження дадуть змогу конкретизувати методику не тільки ранньої діагностики, але й прогнозування перебігу генералізованого пародонтиту для визначення своєчасної адекватної терапії та індивідуалізації протоколу лікування пацієнтів із захворюваннями пародонта.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Фастовець О. О., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. ортопедичної стоматології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Лукаш А. Ю., асистент каф. терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Фастовец Е. А., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. ортопедической стоматологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Лукаш А. Ю., ассистент каф. терапевтической, ортопедической и детской стоматологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Fastovets O. O., MD, PhD, DSci, Associate Professor, Head of the Department of Prosthetic Dentistry, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Lukash A. Yu., MD, Assistant of the Department of Therapeutic, Prosthetic and Pediatric Dentistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 28.03.2018

Після доопрацювання / Revised: 03.04.2018

Прийнято до друку / Accepted: 04.04.2018

Список літератури

- [1] Nazir M.A. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention / M.A. Nazir // International Journal of Health Sciences. – 2017. – Vol. 11. – Issue 2. – P. 72–80.
- [2] Global-, Regional-, and Country-Level Economic Impacts of Dental Diseases in 2015 / A.J. Righolt, M. Jevdjovic, W. Marcenis, S. Listl // Journal of Dental Research. – 2018. – Vol. 97. – Issue 5. – P. 501–507.
- [3] Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action / M.S. Tonetti, S. Jepsen, L. Jin, J. Otomo-Corgel // Journal of Clinical Periodontology. – 2017. – Vol. 44. – Issue 5. – P. 456–462.
- [4] Prevention of tooth loss and dental pain for reducing the global burden of oral diseases / S. Hyde, V. Dupuis, B.P. Mariri, S. Darteville // International Dental Journal. – 2017. – Vol. 67. – Issue 2. – P. 19–25.

- [5] Salivary matrix metalloproteinase (MMP)-8 as a biomarker for periodontitis. A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis / L. Zhang, X. Li, H. Yan, L. Huang // *Medicine* (Baltimore). – 2018. – Vol. 97. – Issue 3. – P. e9642.
- [6] Стоматологічні захворювання: терапевтична стоматологія / А.В. Борисенко, М.Ю. Антоненко, Л.В. Линовицька та ін.; за ред. А.В. Борисенка. – К.: Медицина, 2017. – 664 с.
- [7] Жигулина В.В. Матриксные металлопротеиназы при пародонтите / В.В. Жигулина, В.А. Румянцев // *Вестник Тверского государственного университета. Серия «Химия»*. – 2016. – №3. – С. 134–144.
- [8] Matrix metalloproteinases as regulators of periodontal inflammation / C. Franco, H.R. Patricia, S. Timo, et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. – Vol. 18. – Issue 2. – pii: E440.
- [9] Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал / Е.В. Маркелова, В.В. Здор, А.Л. Романчук, О.Н. Бирко // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. – 2016. – №2. – С. 11–22.
- [10] Analysis of salivary protease spectrum in chronic periodontitis / L. Qian, Z. Xuedong, F. Yaping, et al. // *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. – 2017. – Vol. 35. – Issue 1. – P. 37–42.
- [11] Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases / T. Sorsa, U.K. Gursoy, S. Nwhator, et al. // *Periodontology*. – 2000. – 2016. – Vol. 70. – Issue 1. – P. 142–163.
- [12] Escalona L.A. Cytokine and metalloproteinases in gingival fluid from patients with chronic periodontitis / L.A. Escalona, P. Mastromatteo-Alberga, M. Correnti // *Investigacion Clinica*. – 2016. – Vol. 57. – Issue 2. – P. 131–142.
- [13] Rapid assessment of salivary MMP-8 and periodontal disease using lateral flow immunoassay / N. Johnson, J.L. Ebersole, R.J. Kryscio, et al. // *Oral Diseases*. – 2016. – Vol. 22. – Issue 7. – P. 681–687.
- [14] Evaluation of a novel point-of-care test for active matrix metalloproteinase-8: agreement between qualitative and quantitative measurements and relation to periodontal inflammation / K. Lorenz, T. Keller, B. Noack, et al. // *Journal of Periodontal Research*. – 2017. – Vol. 52. – Issue 2. – P. 277–284.
- [15] Matrix metalloproteinase-8 activity in gingival crevicular fluid: development of a novel assay / M.T.C. Mc Crudden, C.R. Irwin, I. El Karim, et al. // *Journal of Periodontal Research*. – 2017. – Vol. 52. – Issue 3. – P. 556–561.
- [16] Cumulative use of salivary markers with an adaptive design improves detection of periodontal disease over fixed biomarker thresholds / U.K. Gursoy, P.J. Pussinen, V. Salomaa, et al. // *Acta Odontologica Scandinavica*. – 2018. – Vol. 20. – P. 1–4.
- [17] Periodontal Dressing as an Adjunct after Scaling and Root Planing – A Useful Preventive Tool? / H.F. Jentsch, G.U. Knöfler, R.E. Purschwitz, S. Eick // *Oral Health & Preventive Dentistry*. – 2016. – Vol. 14. – Issue 2. – P. 101–109.
- [18] Association between serum and oral matrix metalloproteinase-8 levels and periodontal health status / B. Noack, T. Kipping, T. Tervahartala, et al. // *Journal of Periodontal Research*. – 2017. – Vol. 52. – Issue 5. – P. 824–831.
- [19] The effect of type 2 diabetes mellitus and smoking on periodontal parameters and salivary matrix metalloproteinase-8 levels / N. Gupta, N.D. Gupta, S. Garg, et al. // *Journal of Oral Sciences*. – 2016. – Vol. 58. – Issue 1. – P. 1–6.
- [20] Active matrix metalloproteinase-8 and periodontal bacteria depending on periodontal status in patients with rheumatoid arthritis / A. Kirchner, J. Jäger, B. Krohn-Grimberghe, et al. // *Journal of Periodontal Research*. – 2017. – Vol. 52. – Issue 4. – P. 745–754.
- [21] The effects of periodontal therapy on gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8, interleukin-6 and prostaglandin E2 levels in patients with rheumatoid arthritis / Ş. Kurgan, Ö. Fentoğlu, C. Önder, et al. // *Journal of Periodontal Research*. – 2016. – Vol. 51. – Issue 5. – P. 586–595.
- [22] MMP-8 and TIMP-1 are associated to periodontal inflammation in patients with rheumatoid arthritis under methotrexate immunosuppression. First results of a cross-sectional study / G. Schmalz, I. Davarpanah, J. Jager, et al. // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. – 2017. – Vol. 4. – pii: S1684-1182(17)30192-5.
- [23] The influence of smoking on the levels of matrix metalloproteinase-8 and periodontal parameters in smoker and nonsmoker patients with chronic periodontitis: A clinicobiochemical study / N. Gupta, N.D. Gupta, L. Goyal, et al. // *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. – 2016. – Vol. 6. – Suppl 1. – P. 39–43.
- [24] Diabetes may affect the expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors more than smoking in chronic periodontitis / M.F. Bastos, M.A. Tucci, A. de Siqueira, et al. // *Journal of Periodontal Research*. – 2017. – Vol. 52. – Issue 2. – P. 292–299.
- [25] Periodontal pathogenic bacteria and aMMP-8 findings depending on periodontal conditions of patients before and after liver transplantation / D. Ziebolz, G. Schmalz, A. Kauffels, et al. // *Clinical Oral Investigation*. – 2017. – Vol. 21. – Issue 3. – P. 745–752.
- [26] Salivary IgA, Interleukin-1 β and MMP-8 as Salivary Biomarkers in Chronic Periodontitis Patient / V. Rangbulla, A. Nirola, M. Gupta, et al. // *The Chinese Journal of Dental Research*. – 2017. – Vol. 20. – Issue 1. – P. 43–51.
- [27] Pilot Study on the Genetic Background of an Active Matrix Metalloproteinase-8 Test in Finnish Adolescents / A.M. Heikkinen, T. Raivisto, K. Kettunen, et al. // *Periodontology*. – 2017. – Vol. 88. – Issue 5. – P. 464–472.
- [28] Взаимосвязь молекулярно-генетических маркеров с клиническими признаками и факторами риска развития пародонтита / О.А. Зорина, Н.К. Аймадинова, А.А. Басова, Д.В. Ребриков // *Стоматология*. – 2016. – Т. 95. – №5. – С. 12–18.
- [29] Pilot Study on Oral Health Status as Assessed by an Active Matrix Metalloproteinase-8 Chairside Mouthrinse Test in Adolescents / A.M. Heikkinen, S.O. Nwhator, N. Rathnayake, et al. // *Journal of Periodontology*. – 2016. – Vol. 87. – Issue 1. – P. 36–40.
- [30] Morin M.P. Regulation of matrix metalloproteinase secretion by green tea catechins in a three-dimensional co-culture model of macrophages and gingival fibroblasts / M.P. Morin, D. Grenier // *Archives of Oral Biology*. – 2017. – Vol. 75. – P. 89–99.
- [31] Головин И.Ю. Анализ показателей матриксных металлопротеиназ при воспалительных осложнениях в тканях пародонта при ортодонтическом лечении несъемными аппаратами / И.Ю. Головин, В.Е. Красников, Ю.Ю. Первов // *Цитокины и воспаление*. – 2017. – Т. 16. – №3. – С. 36–38.
- [32] Early intervention of peri-implantitis and periodontitis utilizing a mouse model / R.L. Wong, S. Hiyari, A. Yaghseizian, et al. // *Journal of Periodontology*. – 2018. – Vol. 89. – Issue 2. – P. 81–84.
- [33] Ligature-induced peri-implantitis and periodontitis in mice / S. Hiyari, R.L. Wong, A. Yaghseizian, et al. // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2018. – Vol. 45. – Issue 1. – P. 89–99.
- [34] Microbiological and aMMP-8 findings depending on peri-implant disease in patients undergoing supportive implant therapy / D. Ziebolz, G. Schmalz, D. Gollasch, et al. // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. – 2017. – Vol. 88. – Issue 1. – P. 47–52.

References

- [1] Nazir, M. A. (2017). Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *International Journal of Health Sciences*, 11(2), 72–80.
- [2] Righolt, A. J., Jevdjovic, M., Marcenes, W., & Listl, S. (2018). Global-, Regional-, and Country-Level Economic Impacts of Dental Diseases in 2015. *Journal of Dental Research*, 97(5), 501–507. doi: 10.1177/0022034517750572.
- [3] Tonetti, M. S., Jepsen, S., Jin, L., & Otomo-Corgel, J. (2017). Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(5), 456–462. doi: 10.1111/jcpe.12732.
- [4] Hyde, S., Dupuis, V., Mariri, B. P., & Darteville, S. (2017). Prevention of tooth loss and dental pain for reducing the global burden of oral diseases. *International Dental Journal*, 67(2), 19–25. doi: 10.1111/idj.12328.
- [5] Zhang, L., Li, X., Yan, H., & Huang, L. (2018). Salivary matrix metalloproteinase (MMP)-8 as a biomarker for periodontitis. A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 97(3), e9642. doi: 10.1097/MD.00000000000009642.
- [6] Borysenko, A. V., Antonenko, M. Yu., Lynovytka, L. V., et al. (2017). *Stomatologichni zakhvoriuvannia: terapevtychna stomatohiia* [Stomatological diseases: therapeutic stomatology]. Kyiv: Medytyna. [in Ukrainian].
- [7] Zhigulina, V. V., & Rumyantsev, V. A. (2016). Matriksnye metalloproteinazy pri parodontite [Matrix metalloproteinases in periodontal disease]. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya «Khimiya»*, 3, 134–144. [in Russian].
- [8] Franco, C., Patricia, H. R., Timo, S., Claudia, B., & Marcela, H. (2017). Matrix metalloproteinases as regulators of periodontal inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2). pii: E440. doi: 10.3390/ijms18020440.
- [9] Markelova, E. V., Zdor, V. V., Romanchuk, A. L., & Birko, O. N. (2016). Matriksnye metalloproteinazy: ikh vzaimosvyaz' s sistemoy citokinov, diagnosticheskij i prognosticheskij potencial [Matrix metalloproteinases: on their relationship with cytokine system, diagnostic and prognostic potential]. *Immunopatologiya, alergologiya, infektologiya*, 2, 11–22 [in Russian]. doi: 10.14427/jipai.2016.2.23.
- [10] Qian, L., Xuedong, Z., Yaping, F., Tengyu, Y., Songtao, W., Yu, Y., et al. (2017). Analysis of salivary protease spectrum in chronic periodontitis. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 35(1), 37–42. doi: 10.7518/hxkq.2017.01.005.

- [11] Sorsa, T., Gursay, U. K., Nwhator, S., Hernandez, M., Tervahartia, T., Leppilähti, J. et al. (2016). Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases. *Periodontology* 2000, 70(1), 142–163. doi: 10.1111/prd.12101.
- [12] Escalona, L. A., Mastromatteo-Alberga, P., & Correnti, M. (2016). Cytokine and metalloproteinases in gingival fluid from patients with chronic periodontitis. *Investigacion Clinica*, 57(2), 131–142.
- [13] Johnson, N., Ebersole, J. L., Kryscio, R. J., Danaher, R. J., Dawson, D., Al-Sabbagh, M., & Miller, C. S. (2016). Rapid assessment of salivary MMP-8 and periodontal disease using lateral flow immunoassay. *Oral Diseases*, 22(7), 681–687. doi: 10.1111/odi.12521.
- [14] Lorenz, K., Keller, T., Noack, B., Freitag, A., Netuschil, L., & Hoffmann, T. (2017). Evaluation of a novel point-of-care test for active matrix metalloproteinase-8: agreement between qualitative and quantitative measurements and relation to periodontal inflammation. *Journal of Periodontal Research*, 52(2), 277–284. doi: 10.1111/jre.12392.
- [15] McCrudden, M. T. C., Irwin, C. R., El Karim, I., Linden, G. J., & Lundy, F. T. (2017). Matrix metalloproteinase-8 activity in gingival crevicular fluid: development of a novel assay. *Journal of Periodontal Research*, 52(3), 556–561. doi: 10.1111/jre.12423.
- [16] Gursay, U. K., Pussinen, P. J., Salomaa, V., Syrjäläinen, S., & Könönen, E. (2018). Cumulative use of salivary markers with an adaptive design improves detection of periodontal disease over fixed biomarker thresholds. *Acta Odontologica Scandinavica*, 20, 1–4. doi: 10.1080/0016357.2018.1441436.
- [17] Jentsch, H. F., Knöfler, G. U., Purschwitz, R. E., & Eick, S. (2016). Periodontal Dressing as an Adjunct after Scaling and Root Planing – A Useful Preventive Tool? *Oral Health & Preventive Dentistry*, 14(2), 101–109. doi: 10.3290/j.ohpd.a35612.
- [18] Noack, B., Kipping, T., Tervahartia, T., Sorsa, T., Hoffmann, T., & Lorenz, K. (2017). Association between serum and oral matrix metalloproteinase-8 levels and periodontal health status. *Journal of Periodontal Research*, 52(5), 824–831. doi: 10.1111/jre.12450.
- [19] Gupta, N., Gupta, N. D., Garg, S., Goyal, L., Gupta, A., Khan, S., & Moin, S. (2016). The effect of type 2 diabetes mellitus and smoking on periodontal parameters and salivary matrix metalloproteinase-8 levels. *Journal of Oral Sciences*, 58(1), 1–6. doi: 10.2334/josn.15.58.1.
- [20] Kirchner, A., Jäger, J., Krohn-Grimberghe, B., Patschan, S., Kottmann, T., Schmalz, G., et al. (2017). Active matrix metalloproteinase-8 and periodontal bacteria depending on periodontal status in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Periodontal Research*, 52(4), 745–754. doi: 10.1111/jre.12443.
- [21] Kurgan, S., Fentoglu, O., Önder, C., Serdar, M., Eser, F., Tatakis, D. N., & Günhan, M. (2016). The effects of periodontal therapy on gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8, interleukin-6 and prostaglandin E2 levels in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Periodontal Research*, 51(5), 586–595. doi: 10.1111/jre.12337.
- [22] Schmalz, G., Davarpanah, I., Jäger, J., Mäusberg, R. F., Krohn-Grimberghe, B., Schmidt, J., et al. (2017). MMP-8 and TIMP-1 are associated to periodontal inflammation in patients with rheumatoid arthritis under methotrexate immunosuppression. First results of a cross-sectional study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 4, pii: S1684-1182(17)30192-5. doi: 10.1016/j.jmii.2017.07.016.
- [23] Gupta, N., Gupta, N. D., Goyal, L., Moin, S., Khan, S., Gupta, A., & Garg, S. (2016). The influence of smoking on the levels of matrix metalloproteinase-8 and periodontal parameters in smoker and nonsmoker patients with chronic periodontitis: A clinicobiochemical study. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 6(1), 39–43. doi: 10.1016/j.jobcr.2015.08.004.
- [24] Bastos, M. F., Tucci, M. A., de Siqueira, A., de Faveri, M., Figueiredo, L. C., Vallim, P. C., & Duarte, P. M. (2017). Diabetes may affect the expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors more than smoking in chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 52(2), 292–299. doi: 10.1111/jre.12394.
- [25] Ziebolz, D., Schmalz, G., Kauffels, A., Widmer, F., Widmer, K., Slot, J. E., et al. (2017). Periodontal pathogenic bacteria and aMMP-8 findings depending on periodontal conditions of patients before and after liver transplantation. *Clinical Oral Investigation*, 21(3), 745–752. doi: 10.1007/s00784-016-1821-4.
- [26] Rangbulla, V., Nirola, A., Gupta, M., Batra, P., & Gupta, M. (2017). Salivary IgA, Interleukin-1 β and MMP-8 as Salivary Biomarkers in Chronic Periodontitis Patients. *The Chinese Journal of Dental Research*, 20(1), 43–51. doi: 10.3290/j.cjdr.a37741.
- [27] Heikkinen, A. M., Raivisto, T., Kettunen, K., Kovanen, L., Haukka, J., Pakbaznejad Esmaeili, E., et al. (2017). Pilot Study on the Genetic Background of an Active Matrix Metalloproteinase-8 Test in Finnish Adolescents. *Periodontology*, 88(5), 464–472. doi: 10.1902/jop.2016.160441.
- [28] Zorina, O. A., Aimadinova, N. K., Basova, A. A., & Rebrikov, D. V. (2016). Vzaimosvyaz' molekulyarno-geneticheskikh markerov s klinicheskimi priznakami i faktorami riska razvitiya parodontita [The relationship of molecular genetic markers with clinical signs and risk factors of periodontitis]. *Stomatologiya*, 95(5), 12–18 [in Russian]. doi: 10.17116/stomat201695512-18.
- [29] Heikkinen, A. M., Nwhator, S. O., Rathnayake, N., Mäntylä, P., Vatanen, P., & Sorsa, T. (2016). Pilot Study on Oral Health Status as Assessed by an Active Matrix Metalloproteinase-8 Chairside Mouthrinse Test in Adolescents. *Journal of Periodontology*, 87(1), 36–40. doi: 10.1902/jop.2015.150377.
- [30] Morin, M. P., & Grenier, D. (2017). Regulation of matrix metalloproteinase secretion by green tea catechins in a three-dimensional co-culture model of macrophages and gingival fibroblasts. *Archives of Oral Biology*, 75, 89–99. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.10.035.
- [31] Golovin, I. Yu., Krasnikov, V. E., & Pervov, Yu. Yu. (2017). Analiz pokazatelej matritsnykh metalloproteinaz pri vospalitel'nykh oslozhnennykh v tkanyakh parodontia pri ortodonticheskom lechenii nes'emnymi apparatami [Matrix metalloproteinases levels in inflammatory complications in periodontal tissues during orthodontic treatment with non-removable devices]. *Citokiny i vospalenie*, 16(3), 36–38. [in Russian].
- [32] Wong, R. L., Hiyari, S., Yaghsezi, A., Davar, M., Casarin, M., Lin, Y. L., et al. (2018). Early intervention of peri-implantitis and periodontitis utilizing a mouse model. *Journal of Periodontology*, 89(2), 81–84. doi: 10.1002/JPER.17-0541.
- [33] Hiyari, S., Wong, R. L., Yaghsezi, A., Naghibi, A., Tetradis, S., Camargo, P. M., & Pirih, F. Q. (2018). Ligature-induced peri-implantitis and periodontitis in mice. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(1), 89–99. doi: 10.1111/jcpe.12817.
- [34] Ziebolz, D., Schmalz, G., Gollasch, D., Eickholz, P., & Rinke, S. (2017). Microbiological and aMMP-8 findings depending on peri-implant disease in patients undergoing supportive implant therapy. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 88(1), 47–52. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.02.008.

Антибіотикоасоційована діарея, що зумовлена *Clostridium difficile*

В. Д. Москалюк, І. В. Рудан, І. В. Баланюк, О. В. Мироник, М. О. Андрущак

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Мета роботи – вивчити антибіотикоасоційовані діареї, що зумовлені *Clostridium difficile* (CDI).

Матеріали та методи. Здійснили ретроспективний і проспективний аналіз фахової літератури та досліджень щодо антибіотикоасоційованих діарей, що викликані *C. difficile*.

Результати. Незважаючи на зусилля медиків щодо покращення профілактики та лікування інфекції *C. difficile*, вона залишається актуальною як у медичних закладах, так і серед населення. В останні роки трансплантація фекальної мікробіоти виникла як безпечна та дуже ефективна стратегія лікування рецидивної інфекції *C. difficile*. Наступне удосконалення трансплантації фекальної мікробіоти, ймовірно, стане стандартом догляду за періодичними інфекціями. Незважаючи на те, що антибіотикотерапія та дезінфекція в установах охорони здоров'я залишаються важливими для контролю за інфекцією, ефективні пробіотики та вакцинація стануть важливими інструментами для профілактики інфекції CDI в майбутньому. До цього часу інфекція *C. difficile* залишатиметься загальноприйнятим і дуже болісним наслідком застосування антибіотиків. Патогенні штами *C. difficile* утворюють 2 білкових екзотоксини: токсин А і токсин В, які спричиняють ушкодження слизової оболонки кишечника та запалення. Інфекція може бути асимптоматичною, викликати легку діарею або тяжкий псевдомембранозний коліт. Якщо діарея та коліт є вираженими або постійними, то препаратами вибору є метронідазол і ванкомицин. CDI є анаеробною грампозитивною, спороутворювальною, токсинопродукувальною бацилою, що передається серед людей через фекально-оральний механізм. У США *C. difficile* є найчастіше реєстрованим нозокоміальним збудником. У 2011 р. виявили 453 000 випадків інфекції *C. difficile* та 29 000 випадків смерті, що пов'язані з інфекцією *C. difficile*.

Висновки. Нині захворюваність на *C. difficile*-інфекцію зросла, що пов'язано з широким і часто безконтрольним застосуванням антибіотиків. Антибіотикоасоційовані діареї, зумовлені CDI, посідають одне з перших місць у структурі захворюваності та летальності серед інфекційних діарей, що становлять серйозну проблему терапії в умовах стаціонара та серед населення. За останні кілька років *C. difficile*-інфекція стала більш поширеною та супроводжується тяжким перебігом.

Ключові слова:

діарея, *C. difficile*, слизова оболонка кишечника, діагностика, лікування, профілактика.

Запорізький медичний журнал.

– 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 729–733

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.5.141730

E-mail:

balanyk85@gmail.com

Антибиотикоассоциированная диарея, обусловленная *Clostridium difficile*

В. Д. Москалюк, И. В. Рудан, И. В. Баланюк, Е. В. Мироник, М. А. Андрущак

Цель работы – изучить антибиотикоассоциированные диареи, обусловленные *Clostridium difficile*.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный и проспективный анализ специализированной литературы и исследований по поводу антибиотикоассоциированных диарей, вызываемых *C. Difficile* (CDI).

Результаты. Несмотря на согласованные усилия по улучшению профилактики и лечения инфекции *C. difficile*, она остается серьезной проблемой как в лечебных заведениях, так и среди населения. В последние годы трансплантация фекальной микробиоты возникла как безопасная и очень эффективная стратегия лечения рецидивирующей инфекции. С дальнейшим совершенствованием микробная трансплантация фекалий, скорее всего, станет стандартом ухода за периодическими инфекциями. Несмотря на то, что антибиотикотерапия и дезинфекция в учреждениях здравоохранения остаются важными для контроля за инфекцией, эффективные пробиотики и вакцинация станут важными инструментами для профилактики инфекции CDI в будущем. До этого времени инфекция *C. difficile* будет продолжать оставаться общепринятым и очень болезненным последствием применения антибиотиков. Патогенные штаммы *C. difficile* образуют два белковых экзотоксина: токсин А и токсин В, вызывающие повреждение слизистой оболочки кишечника и воспаление. Инфекция может быть асимптоматической, вызывать легкую диарею или тяжелый псевдомембранозный колит. Если диарея и колит являются выраженными или постоянными, то препаратами выбора являются метронидазол и ванкомицин. CDI – анаэробно грамположительная, спорообразующая, токсинпродуцирующая бацилла, которая передается среди людей через фекально-оральный механизм. В США CDI является наиболее часто зарегистрированным нозокоміальным возбудителем. В 2011 г. диагностировали 453 000 случаев инфекции *C. difficile* и 29 000 случаев смерти, связанных с инфекцией *C. difficile*.

Выводы. Заболеваемость *C. difficile*-инфекцией возросла, что связано с широким и часто бесконтрольным применением антибиотиков. Антибиотикоассоциированные диареи, обусловленные CDI занимают одно из первых мест в структуре заболеваемости и летальности среди инфекционных диарей и представляют серьезную проблему терапии в условиях стационара и среди населения. *C. difficile*-инфекция стала все более распространенной и сопровождается усилением тяжести течения за последние несколько лет.

Ключевые слова:

диарея, *C. difficile*, слизистая оболочка кишечника, диагностика, лечение, профилактика.

Запорожский медицинский журнал.

– 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 729–733

Antibiotic-associated diarrhea due to *Clostridium difficile*

V. D. Moskaliuk, I. V. Rudan, I. V. Balaniuk, O. V. Myronyk, M. O. Andrushchak

Objective: To study antibiotic-associated diarrhea due to *Clostridium difficile*.

Materials and methods: a retrospective and prospective analysis of literature and studies on *C. difficile* infection and antibiotic-associated diarrhea was conducted.

Results. *C. difficile* infection remains a serious challenge both in hospitals and among the population despite the concerted efforts to improve its prevention and treatment. In recent years, fecal microbiota transplantation has developed as a safe and

Key words:

diarrhea, *Clostridium difficile*, intestinal mucosa, diagnosis, treatment, prevention.

effective treatment strategy for recurrent infections. With further improvement the fecal microbiota transplantation is likely to become the standard of periodic infections care. Although antibiotic therapy and disinfection in health care facilities remain important for infection control, effective probiotics and vaccination will be the important tools for prevention of *C. difficile* infection in the future. *C. difficile* infection would continue to be a common and very painful consequence of antibiotics use until that time. Pathogenic *C. difficile* strains produce two protein exotoxins, toxin A and toxin B, which cause the intestinal mucosa damage and inflammation. The infection can be asymptomatic, cause mild diarrhea or severe pseudomembranous colitis. The first step is discontinuation of antibiotic that causes diarrhea. If diarrhea and colitis are severe or persistent, then the first choice drugs are metronidazole and vancomycin. *Clostridium difficile* is an anaerobic Gram-positive, spore forming, toxin-producing bacillus that is transmitted via the fecal-oral route. In the United States *C. difficile* is the most frequently reported nosocomial pathogen. There were 453.000 incidences of *C. difficile* infection diagnosed in 2011 and 29.000 deaths were associated with *C. difficile* infection.

Conclusions. Up to date, the incidence of *C. difficile* infections has increased due to excessive and often inappropriate use of antibiotics. It should be noted that antibiotic-associated diarrheas due to *C. difficile* rank among the first in the structure of infectious diarrheas morbidity and mortality and are also a serious challenge to therapy in the hospital environment and among the population. *C. difficile* infection has become an increasingly common and accompanied by a higher severity over the past few years.

Широке застосування антибіотиків в останні роки стало причиною різкого зростання в усіх країнах світу, і в Україні також, захворюваності на *C. difficile*-інфекцію (CDI). Поширення цієї хвороби набуло загрозливих масштабів, турбує збільшення питомої частки тяжких форм, зростання показників летальності [1,2].

Діарею, асоційовану з CDI, спостерігають у 10–30 % усіх випадків антибіотикоасоційованої діареї (ААД). Характеризується розвитком антибіотикоасоційованого коліту – запального захворювання товстої кишки, яке клінічно варіює від короткочасної діареї до тяжких форм з утворенням фібринозних бляшок на слизовій оболонці кишки [3,4].

CDI колонізує товсту кишку в 5 % здорових осіб, але може викликати внутрішньолікарняну інфекцію. У пацієнтів, які перебувають у стаціонарі, вона виявляється у 20 % випадків і має безсимптомний перебіг. Механізм передачі збудника – фекально-оральний. Наприкінці 4-тижневого перебування у стаціонарі 50 % хворих інфікуються CDI. Спори цього патогена доволі поширені в госпітальному середовищі (приміщення, обладнання, носійство в персоналі і пацієнтах) і можуть зберігатися до 40 днів після виписки хворого. CDI – грампозитивний, спороутворювальний, анаеробний мікроорганізм. Для розвитку діареї, зумовленої CDI, необхідне поєднання двох умов: зміни складу нормальної мікрофлори кишечника та інфікування патогеном з ендogenous джерела [5,6].

Мета роботи

Вивчити антибіотикоасоційовані діареї, що зумовлені *C. difficile*.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили ретроспективний і проспективний аналіз фахової літератури та досліджень з приводу антибіотикоасоційованих діарей, що зумовлені *C. difficile*.

Результати

Незважаючи на те, що є понад 400 штамів CDI, захворювання спричиняють лише ті з них, які продукують токсини. Патогенні штами CDI виробляють токсин А (ентеротоксин, котрий зумовлює патологічні зміни тов-

стої кишки) та токсин В (цитотоксин).

Токсин А порушує зв'язок клітин слизової оболонки товстого кишечника з основною мембраною та ушкоджує війчастий епітелій.

Токсин В спричинює апоптоз, і його цитотоксичний ефект у 1000 разів вираженіший, ніж у токсину А. Обидва токсини стимулюють макрофаги й моноцити, що за посередництва інтерлейкіну-8 зумовлює нейтрофілну інфільтрацію тканин. Прозапальна, дезагрегуюча дія токсинів А і В призводить до чималого підвищення проникності слизової оболонки кишечника [7].

Для розвитку діареї, що зумовлена CDI, необхідна наявність тригерних чинників, якими здебільшого є антибіотики (ампіцилін, кліндаміцин, лінкоміцин, цефалоспорины III покоління) [8,9]. Значення антибактеріальних засобів у патогенезі діареї зводиться до пригнічення нормальної мікрофлори кишечника, зокрема до різкого зниження нетоксигенних клостридій і створення умов для розмноження умовно-патогенного мікроорганізму CDI [10–12].

Навіть одноразове приймання антибіотика може бути поштовхом до розвитку цього захворювання. Але діарея, що спричинена інфекцією CDI, може виникати і в разі відсутності антибіотикотерапії, за інших умов, коли відбувається порушення нормального мікробного біоценозу: в похилому віці, в пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію (на тлі застосування цитостатиків та імундепресантів), при кишковій обструкції, на тлі хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту, при порушеннях кровопостачання кишечника (ішемічний коліт, шоківі стани), на тлі серцевої недостатності, у хворих, які перенесли оперативне втручання на органах черевної порожнини, при прийманні антисекреторних препаратів (зокрема інгібіторів протонної помпи), нейрореплетиків, проносних препаратів [13–15].

Клініка коліту, асоційованого з CDI, характеризується появою симптомів під час курсу антибіотикотерапії або через 1–10 днів після припинення лікування. Можливий більш віддалений розвиток коліту через 6–8 тижнів після приймання антибактеріальних препаратів. На відміну від ідіопатичної ААД, ризик розвитку клостридій-асоційованого коліту не залежить від дози антибіотика. У більшості пацієнтів захворювання перебігає відносно легко у вигляді водянистої діареї до 10 разів на добу з переймоподібним болем у животі, що супроводжується підвищенням температури тіла до

38 °C, помірно вираженою дегідратацією та лейкоцитозом. У разі тяжкого перебігу антибіотикоасоційованого коліту частота дефекацій досягає 15–20 разів на добу, випорожнення з домішками крові, слизу, гною.

Варіантом тяжкого перебігу захворювання є псевдомембранозний коліт, який становить 10 % усіх випадків ААД, що зумовлені CDI. При псевдомембранозному коліті спостерігають лихоманку, що досягає 38,5–40,0 °C, помірний або інтенсивний біль у животі переймоподібного або постійного характеру. У крові відзначають нейтрофільний лейкоцитоз ($10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$), в окремих випадках – лейкомоїдну реакцію. Виникає тяжка дегідратація. При вираженій ексудації та значній втраті білка з калом розвиваються гіпоальбумінемія та набряки [16]. У зв'язку з тим, що CDI не має інвазивних властивостей, дуже рідко реєструють позакишкові прояви захворювання. Описані випадки розвитку реактивного поліартриту з залученням великих суглобів, абсцесу селезінки й остеомієліту, що були зумовлені вторинною бактеріальною інфекцією. У разі прогресування хвороби можуть розвинути такі ускладнення, як токсичний мегаколон, перфорація стінки товстої кишки з розвитком перитоніту, інфекційно-токсичний шок. У 3 % хворих на ААД спостерігають фульмінантний перебіг псевдомембранозного коліту. Перебіг цієї форми коліту нагадує холеру, характеризується дуже різким розвитком зневоднення протягом кількох годин, високим ризиком розвитку тяжких життєво небезпечних ускладнень (перфорація, мегаколон). У випадку відсутності лікування летальність при псевдомембранозному коліті досягає 15–30 % [17,18].

Основним методом специфічної діагностики, за допомогою якого сьогодні підтверджують діагноз CDI, є імуноферментний аналіз для виявлення токсинів A і B у фільтратах калу. Перевагами тесту є раннє отримання результатів (через 2–3 год), висока специфічність (93–100 %). Чутливість методу становить 63–89 % [19,20]. Крім того, для виявлення токсинів у копрофільтраті деякі лабораторії використовують імуноблотинг і полімеразну ланцюгову реакцію. Як «золотий стандарт» діагностики інфекції, що зумовлена CDI, запропоновано високочутливий і специфічний метод визначення токсину B із використанням тканинного біоптату. При цьому можна кількісно оцінити цитотоксичну дію фільтрату фекалій на тканинну культуру. Проте застосування цього методу економічно невиправдане, він використовується лише в окремих лабораторіях, а його результати можуть бути отримані тільки через 48 год. Установити діагноз псевдомембранозного коліту дає змогу також отримати культуру CDI із фекалій пацієнта. Але цей метод не дає можливості ідентифікувати токсинопродукувальні штами CDI, а отже не містить діагностичної інформації для клініциста, хоча використовується для типування штамів мікроорганізму при спалахах госпітальних інфекцій [21,22].

Особливе місце у встановленні діагнозу CDI посідає колоноскопія. У місці ураження спостерігають набряк, гіперемію, рихлість слизової. Як правило, такі зміни спостерігають у дистальних відділах товстої кишки, хоча відомі випадки ізольованого ураження правих відділів ободової кишки. На тлі цих змін виявляють типові біло-жовті псевдомембранозні бляшки розміром

до 1,5–2,0 см, під якими розташовані точкові некрози та виразки. Під час морфологічного дослідження біоптатів товстої кишки типово спостерігають ділянки некрозу епітелію, бляшки, представлені фібрином, інфільтровані поліморфноядерними лейкоцитами, при цьому збережені нижні відділи крипт [23].

Першим кроком лікування цих хворих є відміна антибіотика, який спричинив хворобу. Вже це при легких формах може запобігти прогресуванню захворювання.

Етіотропна терапія полягає в призначенні антибактеріальних засобів, до яких чутливий CDI. Це ванкоміцин і метронідазол. Ванкоміцин погано всмоктується в кишечнику, при пероральному прийманні його концентрація швидко наростає. Призначається по 125 мг 4 рази на добу протягом 10–14 днів. Препаратом вибору є метронідазол по 500 мг 4 рази на добу протягом 7–10 днів. Якщо через 3–5 днів відсутній відчутний клінічний ефект від лікування, то ванкоміцин поєднують з метронідазолом. Вкрай важлива патогенетична терапія, особливо в пацієнтів із тяжкими формами захворювання. Основні її напрями: корекція водно-електролітних розладів і білкового обміну, відновлення нормального складу кишкової мікрофлори, скріплення токсину CDI.

Серйозною проблемою CDI є рецидивний перебіг. Ризик рецидиву після перенесеної первинної CDI становить 20 %. Ризик другого та наступного рецидивів збільшується до 60–65 % [21–23]. Причиною рецидивного перебігу CDI є труднощі у відновленні мікробіоти, нездатність забезпечити адекватну імунну відповідь.

Після першого рецидиву використовують ті самі схеми лікування, що і при первинній хворобі.

Другий і наступний рецидиви хвороби можуть бути складними для лікування, передусім через стійкість спор у кишечнику чи довкіллі, а також нездатність забезпечити адекватну імунну відповідь. Крім того, спори збудника стійкі до антибіотиків, вони можуть залишатися у шлунково-кишковому тракті і, можливо, зумовлюють рецидив захворювання після лікування та ерадикації вегетативних форм CDI.

Другий рецидив можна лікувати фідаксоміцином (200 мг двічі на день протягом 10 днів) або шляхом схеми ванкоміцину. Останні дані свідчать, що фідаксоміцин може бути ефективнішим, ніж ванкоміцин для запобігання наступних епізодів CDI після початкового рецидиву [23].

При виражених водно-електролітних розладах терапія має бути доволі інтенсивною. Регідратацію проводять під контролем діурезу, величин центрального венозного тиску. Призначають розчини типу лактасолу, Гартмана, Рінгера. Після нормалізації діурезу під контролем іонограми вводять хлорид натрію для усунення гіпокаліємії. При порушеннях білкового обміну переливають плазму, альбумін. Якщо дегідратація виражена помірно, можна призначати регідратацію перорально розчином регідрону тощо. Після поліпшення стану хворого, зменшення частоти проносу, проведення курсу етіотропної терапії показано лікування пробіотиками для нормалізації кишкового біоценозу. Курс лікування одним із препаратів має бути 20–25 днів, дози вищими, ніж при лікуванні звичайного дисбіозу: колибактерин 6–10 доз двічі на день, біфідумбактерин і біфікол по 10 доз двічі на день [24,25].

Численні дослідження показали, що трансплантація фекальної мікробіоти (fecal microbiota transplantation, FMT) ефективна в лікуванні та запобіганні рецидивам кишкових інфекцій, які викликані бактеріями CDI. Захворювання прямої кишки часто виникає при порушенні мікрофлори кишечника через приймання антибіотиків, коли найчастіше спостерігають тяжку діарею, нудоту та блювання.

В останні роки активно здійснюють клінічні дослідження з трансплантації фекальної мікробіоти. Так, у 2012 р. дослідники з лікарні імені Генрі Форда виконали дослідження за участю 49 пацієнтів, які страждали від тяжкої рецидивної діареї, що викликана *C. difficile*. Цей метод лікування діареї вже понад півстоліття відомий у світі, є майже 500 наукових публікацій, що доводять його ефективність, однак оформлені за всіма правилами клінічні випробування методу FMT почалися нещодавно [26].

Основою профілактики CDI є запобігання внутрішньолікарняній передачі збудника. Ізоляція хворих на CDI обов'язкова. Необхідно дотримуватися заходів особистої гігієни, адекватної обробки медичного устаткування та інструментарію, миття рук медичного персоналу та пацієнтів [27].

Висновки

1. Нині захворюваність на *C. difficile*-інфекцію зростає, що пов'язано з широким і часто безконтрольним застосуванням антибіотиків.

2. Антибіотикоасоційовані діареї, що зумовлені *C. difficile*, посідають одне із перших місць у структурі захворюваності та летальності серед інфекційних діарей, становлять серйозну проблему терапії як в умовах стаціонара, так і серед населення.

3. За останні кілька років CDI стала поширенішою та супроводжується тяжким перебігом.

Перспективи подальших досліджень. Продовжити вивчення захворюваності на антибіотикоасоційовані діареї, зумовлені *C. difficile*, особливостей перебігу та виникнення ускладнень.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Москалюк В. Д., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Рудан І. В., асистент каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Баланюк І. В., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Мироник О. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Андрушак М. О., асистент каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Москалюк В. Д., д-р мед. наук, профессор каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗ «Буковинский

государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Рудан И. В., ассистент каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Баланюк И. В., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Мироник Е. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Андрушак М. А., ассистент каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about authors:

Moskaliuk V. D., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, HSEE "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Rudan I. V., MD, Assistant of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, HSEE "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Balaniuk I. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, HSEE "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Myronyk O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, HSEE "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Andrushchak M. O., MD, Assistant of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, HSEE "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 06.12.2017

Після доопрацювання / Revised: 18.12.2017

Прийнято до друку / Accepted: 22.12.2017

Список літератури

- [1] Богун Л.В. Антибиотикоассоциированная диарея / Л.В. Богун // Клиническая антибиотикотерапия. – 2006. – №3. – С. 40–43.
- [2] Корнеева О.Н. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение / О.Н. Корнеева, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – №3. – С. 65–70.
- [3] Малов В.А. Антибиотикоассоциированные диареи / В.А. Малов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т. 4. – №1. – С. 185–197.
- [4] Шутьпекова Ю.О. Антибиотикоассоциированная диарея / Ю.О. Шутьпекова // Русский медицинский журнал. – 2007. – №6. – С. 467–473.
- [5] Малов В.А. Антибиотико-ассоциированные поражения кишечника / В.Л. Малов // Врач. – 2000. – №10. – С. 16–19.
- [6] Анастасий Н.А. Антибиотикоассоциированная диарея: проблемы диагностики / Н.А. Анастасий, Д.Н. Дударь // Клінічна імунологія. – 2011. – №2(41). – С. 56–58.
- [7] Шифрин О.С. Антибиотикоассоциированная диарея: новые возможности лечения и профилактики / О.С. Шифрин, Л.Н. Андросова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2003. – №5. – С. 82–86.
- [8] Петрук М. Н. Псевдомембранозный колит / М.Н. Петрук, С.П. Нешистов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2009. – №4. – С. 55–60.
- [9] Копча В.С. Антибиотикоассоциированный дисбактериоз кишечника: загальна характеристика та можливості сучасного консервативного лікування / В.С. Копча // Інфекційні хвороби. – 2007. – №3. – С. 87–96.
- [10] Багрий М.М. Псевдомембранозный колит: клініко-морфологічний аналіз фатального випадку / М.М. Багрий // Архів клінічної медицини. – 2012. – №2(18). – С. 95–99.
- [11] Тумак І.М. Діарея і псевдомембранозний коліт, зумовлені *Clostridium difficile* / І.М. Тумак // Медицина світу. – 2010. – №6. – С. 52–60.
- [12] Hall I. Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis* / I. Hall, E. O'Toole // Am J Dis Child. – 1935. – №49. – С. 390–393.

- [13] Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States / F. Lessa, Y. Mu, W. Bamberg, et al. // *N Engl J Med.* – 2015. – №372. – Issue 9. – C. 825–834.
- [14] Hospital-acquired *Clostridium difficile* infections: estimating all-cause mortality and length of stay / E. Lofgren, D. Weber, D. Anderson, R. Moehring // *Epidemiology.* – 2014. – №25. – C. 570–574.
- [15] Rupnik M. Is *Clostridium difficile*-associated infection a potentially zoonotic and foodborne disease? / M. Rupnik // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2007. – №13. – C. 457–459.
- [16] Jangi S. Asymptomatic colonization by *Clostridium difficile* in infants: implications for disease in later life / S. Jangi, J. Lamont // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2010. – №51. – C. 2–7.
- [17] Viscidi R. Serum antibody response to toxins A and B of *Clostridium difficile* / R. Viscidi, B. Laughon, R. Yolken // *J. Infect. Dis.* – 1983. – №148. – C. 93–100.
- [18] Collignon A. *Clostridium difficile* carriage in healthy infants in the community: a potential reservoir for pathogenic strains / A. Collignon // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – №55. – C. 1209–1215.
- [19] Eglov R. Diminished *Clostridium difficile* toxin A sensitivity in newborn rabbit ileum is associated with decreased toxin A receptor / R. Eglov, C. Pothoulakis, S. Itzkowitz // *J. Clin. Invest.* – 1992. – №90. – C. 822–829.
- [20] O'Connor J. *Clostridium difficile* infection caused by the epidemic BI/NAP1/027 strain / J. O'Connor, S. Johnson, D. Gerding // *Gastroenterology.* – 2009. – №136. – C. 1913–1924.
- [21] An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile* / L. McDonald, G. Killgore, A. Thompson, et al. // *N Engl J Med.* – 2005. – №353. – C. 2433–2439.
- [22] Increased sporulation rate of epidemic *Clostridium difficile* type 027/NAP1 / T. Akerlund, M. Unemo, I. Persson, et al. // *J Clin Microbiol.* – 2008. – №46. – C. 1530–1533.
- [23] A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality / V. Loo, L. Poirier, M. Miller, et al. // *N Engl. J. Med.* – 2005. – №353. – C. 2442–2449.
- [24] Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe / M. Warny, J. Pepin, A. Fang, et al. // *Lancet.* – 2005. – №366. – C. 1079–1084.
- [25] McFarland L. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease / L.V. McFarland, G. Elmer, C. Surawicz // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97. – P. 1769–1775.
- [26] Transcutaneous immunization with *Clostridium difficile* toxin A induces systemic and mucosal immune responses and toxin A-neutralizing antibodies in mice / C. Ghose, A. Kalsy, A. Sheikh, et al. // *Infect Immun.* – 2007. – №75. – C. 2826–2832.
- [27] Epidemiology of community-associated *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011 / A. Chitnis, R. Belflower, S. Holzbauer, et al. // *AMA Intern Med.* – 2013. – №173. – C. 1359–1355.
- консервативного лікування [Antibiotic-associated intestinal dysbiosis: general characteristics and possibilities of modern conservative treatment]. *Infektsiini khvoroby*, 3, 87–96. [in Ukrainian].
- [10] Bahrii, M. M. (2012) Pseudomembranozni kolit: kliniko-morfologichniy analiz fatal'noho vypadku [Pseudomembranous colitis: clinical and morphological analysis of the fatal case]. *Arkhiv klinichnoi medytsyny*, 2(18), 95–99. [in Ukrainian].
- [11] Tumak, I. M (2010) Diareia i pseudomembranozni kolit, zumovleni *Clostridium difficile* [Diarrhea and pseudomembranous colitis are due *Clostridium difficile*]. *Medytsyna svitu*, 6, 52–60. [in Ukrainian].
- [12] Hall, I. (1935). Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe. *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Child*. 49, 390–393. doi: 10.1001/archpedi.1935.01970020105010.
- [13] Lessa, F., Mu, Y., Bamberg, W., Beldavs, Z., Dumyati, G., & Dunn, J., et al. (2015). Burden of *Clostridium difficile* Infection in the United States. *New England Journal Of Medicine*, 372(9), 825–834. doi: 10.1056/NEJMoa1408913.
- [14] Lofgren, E., Cole, S., Weber, D., Anderson, D., & Moehring, R. (2014). Hospital-Acquired *Clostridium difficile* Infections. *Epidemiology*, 25(4), 570–575. doi: 10.1097/EDE.0000000000000119.
- [15] Rupnik, M. (2007). Is *Clostridium difficile*-associated infection a potentially zoonotic and foodborne disease? *Clinical Microbiology And Infection*, 13(5), 457–459. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01687.
- [16] Jangi, S., & Lamont, J. (2010). Asymptomatic Colonization by *Clostridium difficile* in Infants: Implications for Disease in Later Life. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 51(1), 2–7. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181d29767.
- [17] Viscidi, R., Laughon, B., Yolken, R., Bo-Linn, P., Moench, T., Ryder, R., & Bartlett, J. (1983). Serum Antibody Response to Toxins A and B of *Clostridium difficile*. *Journal Of Infectious Diseases*, 148(1), 93–100. doi: 10.1093/infdis/148.1.93.
- [18] Rousseau, C., Poilane, I., De Pontual, L., Maherault, A., Le Monnier, A., & Collignon, A. (2012). *Clostridium difficile* Carriage in Healthy Infants in the Community: A Potential Reservoir for Pathogenic Strains. *Clinical Infectious Diseases*, 55(9), 1209–1215. doi: 10.1093/cid/cis637.
- [19] Eglov, R., Pothoulakis, C., Itzkowitz, S., Israel, E., O'Keane, C., Gong, D., et al. (1992). Diminished *Clostridium difficile* toxin A sensitivity in newborn rabbit ileum is associated with decreased toxin A receptor. *Journal of Clinical Investigation*, 90(3), 822–829. doi: 10.1172/JCI115957.
- [20] O'Connor, J., Johnson, S., & Gerding, D. (2009). *Clostridium difficile* Infection Caused by the Epidemic BI/NAP1/027 Strain. *Gastroenterology*, 136(6), 1913–1924. doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.073.
- [21] McDonald, L., Killgore, G., Thompson, A., Owens, R., Kazakova, S., Sambol, S., et al. (2005). An Epidemic, Toxin Gene-Variant Strain of *Clostridium difficile*. *New England Journal of Medicine*, 353(23), 2433–2441. doi: 10.1056/NEJMoa051590.
- [22] Akerlund, T., Persson, I., Unemo, M., Noren, T., Svenungsson, B., Wult, M., & Burman, L. (2008). Increased Sporulation Rate of Epidemic *Clostridium difficile* Type 027/NAP1. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(4), 1530–1533. doi: 10.1128/JCM.01964-07.
- [23] Loo, V., Poirier, L., Miller, M., Oughton, M., Libman, M., Michaud, S., et al. (2005). A Predominantly Clonal Multi-Institutional Outbreak of *Clostridium difficile* – Associated Diarrhea with High Morbidity and Mortality. *New England Journal of Medicine*, 353(23), 2442–2449. doi: 10.1056/NEJMoa051639.
- [24] Warny, M., Pepin, J., Fang, A., Killgore, G., Thompson, A., & Brazier, J., et al. (2005). Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *The Lancet*, 366(9491), 1079–1084. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67420-X.
- [25] McFarland, L., Elmer, G. W., & Surawicz, C. M. (2002). Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 97(7), 1769–1775. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05839.x.
- [26] Ghose, C., Kalsy, A., Sheikh, A., Rollenhagen, J., John, M., Young, J., et al. (2007). Transcutaneous Immunization with *Clostridium difficile* Toxin A Induces Systemic and Mucosal Immune Responses and Toxin A-Neutralizing Antibodies in Mice. *Infection And Immunity*, 75(6), 2826–2832. doi: 10.1128/IAI.00127-07.
- [27] Chitnis, A. S., Holzbauer, S. M., Belflower, R. M., Winston, L. G., Bamberg, W. M., Lyons, C., et al. (2013). Epidemiology of community-associated *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011. *JAMA Intern Med*, 173(14), 1359–1367. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.7056.

References

- [1] Bogun, L. V. (2006) Antibiotikoassociirovannaya diareya [Antibiotic-associated diarrhea]. *Klinicheskaya antibiotikoterapiya*, 3, 40–43. [in Russian].
- [2] Korneyeva, O. N., & Ivashkin, V. T. (2007) Antibiotikoassociirovannyj kolit: patomorfologiya, klinika, lechenie [Antibiotic-associated colitis: pathomorphology, clinical presentation, treatment]. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 3, 65–70. [in Russian].
- [3] Malov, V. A. (2002) Antibiotikoassociirovannye diarei [Antibiotic-associated diarrhea]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*, 4(1), 185–197. [in Russian].
- [4] Shul'pekova, Yu. O. (2007) Antibiotikoassociirovannaya diareya [Antibiotic-associated diarrhea]. *Russkij medicinskij zhurnal*, 6, 467–473. [in Russian].
- [5] Malov, V. A. (2000) Antibiotiko-associirovannye porazheniya kishechnika [Antibiotic-associated intestinal lesions]. *Vrach*, 10, 16–19. [in Russian].
- [6] Anastasij, N. A., & Dudar' D. N. (2011) Antibiotikoassociirovannaya diareya: problemy diagnostiki [Antibiotic-associated diarrhea: diagnostic problems]. *Klinichna imunologiya*, 2(41), 56–58. [in Russian].
- [7] Shifrin, O. S., & Androsova, L. N. (2003) Antibiotikoassociirovannaya diareya: novye vozmozhnosti lecheniya i profilaktiki [Antibiotic-associated diarrhea: new opportunities for treatment and prevention]. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*, 5, 82–86. [in Russian].
- [8] Petruk, M. N., & Neshitov, S. P. (2009) Pseudomembranozniy kolit [Pseudomembranous colitis]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*, 4, 55–60. [in Russian].
- [9] Kopcha, V. S. (2007) Antybiotykoasotsiiovanyi dysbakterioz kyshechnyku: zahalna kharakterystyka ta mozlyvosti suchasnoho

Перебіг туберкульозу в пацієнта з хворобою Фара (клінічний випадок)

О. М. Разнатовська¹, А. В. Федорець², М. В. Сікорська¹, С. Б. Норецько³

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» ЗОР, Україна, ³Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова:
туберкульоз,
хвороба Фара.

Запорізький
медичний
журнал. – 2018. –
Т. 20, № 5(110). –
С. 734–738

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.5.141727

E-mail:
raznатовskaya@
gmail.com

У сучасних умовах туберкульоз легень, особливо його резистентні форми, – актуальна проблема суспільства не тільки в Україні, але й за її межами. Як відомо, супутні захворювання ускладнюють і діагностику, і власне лікування туберкульозу. Туберкульоз може розвиватися на тлі будь-якого захворювання, а також спричиняти його розвиток або загострювати перебіг. При цьому виявляють рідкісні захворювання різних органів і систем, що характеризуються тривалою відсутністю клінічної симптоматики.

Мета роботи – привернути увагу лікарів до наявності поєданого перебігу туберкульозу з рідкісними неврологічними захворюваннями, наприклад хворобою Фара.

Матеріали та методи. Описали клінічний випадок власних спостережень розвитку мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) легень у пацієнта з хворобою Фара, що діагностована у процесі лікування туберкульозу. Хворий перебував на стаціонарному лікуванні у відділенні легеневого туберкульозу № 3 клінічної бази кафедри фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ в КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер».

Результати. Встановили, що в пацієнта хвороба Фара мала повільний безсимптомний перебіг до моменту захворювання на МРТБ легень. Можливо, токсична дія антимікобактеріальних препаратів спровокувала розвиток клінічних проявів хвороби Фара у вигляді неврологічної симптоматики. Якби своєчасно діагностували хворобу Фара, то під час призначення антимікобактеріальної терапії проводилася б відповідна початкова корекція лікування з виключенням із режиму хіміотерапії антимікобактеріальних препаратів із нейротоксичною дією. Такий підхід, можливо, не спричинив би загострення основного захворювання.

Висновки. У пацієнта із хворобою Фара МРТБ легень можна вилікувати за умови постійного нагляду невропатолога з призначенням відповідної симптоматичної та патогенетичної терапії, запобігаючи розвитку тяжких неврологічних розладів.

Ключевые слова:
туберкулез,
болезнь Фара.

Запорожский
медицинский
журнал. – 2018. –
Т. 20, № 5(110). –
С. 734–738

Течение туберкулеза у пациента с болезнью Фара (клинический случай)

Е. Н. Разнатовская, А. В. Федорец, М. В. Сикорская, С. Б. Норецько

В современных условиях туберкулез легких, особенно резистентные его формы, является актуальной проблемой общества не только в Украине, но и за ее пределами. Как известно, сопутствующие заболевания затрудняют не только диагностику, но и лечение туберкулеза. Туберкулез может развиваться на фоне любого заболевания, а также вызывать его развитие или обострять течение. При этом имеют место редкие заболевания различных органов и систем, которые характеризуются длительным отсутствием клинической симптоматики.

Цель работы – привлечь внимание врачей к наличию сочетанного течения туберкулеза с редкими неврологическими заболеваниями, например болезнью Фара.

Материалы и методы. Описан клинический случай собственных наблюдений развития мультирезистентного туберкулеза (МРТБ) легких у пациента с болезнью Фара, которая была диагностирована в процессе лечения туберкулеза. Больной находился на стационарном лечении в отделении легочного туберкулеза № 3 клинической базы кафедры фтизиатрии и пульмонологии ЗГМУ в КУ «Запорожский областной противотуберкулезный клинический диспансер».

Результаты. Установлено, что у пациента болезнь Фара имела медленное бессимптомное течение до момента заболевания МРТБ легких. Возможно, токсическое действие антимикобактериальных препаратов спровоцировало развитие клинических проявлений болезни Фара в виде неврологической симптоматики. В случае своевременной диагностики болезни Фара при назначении антимикобактериальной терапии проводилась бы соответствующая начальная коррекция лечения с исключением из режима химиотерапии антимикобактериальных препаратов с нейротоксическим действием. Такой подход, возможно, не вызвал бы обострение основного заболевания.

Выводы. У пациента с болезнью Фара МРТБ легких можно вылечить при условии постоянного наблюдения невропатологом с назначением соответствующей симптоматической и патогенетической терапии, предупреждая развитие тяжелых неврологических расстройств.

Key words:
tuberculosis,
Fahr's disease.

Zaporozhye
medical journal
2018; 20 (5), 734–738

Tuberculosis course in a patient with Fahr's disease (a clinical case report)

O. M. Raznatovska, A. V. Fedorets, M. V. Sikorska, S. B. Noreiko

In the present context, pulmonary tuberculosis, especially its resistant forms, is an urgent problem of society, not only in Ukraine, but also throughout the world. As is known, comorbidities make difficult not only tuberculosis diagnostics, but also its treatment. Tuberculosis can either develop on the background of any diseases or cause their development and exacerbations. On account of this there are rare diseases of various organs and systems which are characterized by a long absence of clinical symptoms.

Work objective is to draw the attention of doctors to the combined course of tuberculosis and rare neurological diseases such as Fahr's disease.

Materials and methods. The article deals with the clinical case based on own observations of the pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MRTB) development in a patient with Fahr's disease diagnosed in the process of tuberculosis treatment. The patient received inpatient treatment in the Department of Pulmonary Tuberculosis No. 3 of the clinical base of the Phthisiology and Pulmonology Department of the ZSMU in the Communal Institution "Zaporizhzhia Regional Tuberculosis Clinical Dispensary".

Results of own observations. It has been defined that the patient had experienced slow asymptomatic course of Fahr's disease prior to the onset of pulmonary MRTB. Probably, the toxic effect of antimycobacterial drugs provoked clinical manifestations of Fahr's disease in the form of neurological symptoms. If Fahr's disease had been timely diagnosed, antimicrobial therapy would have been prescribed with appropriate initial treatment correction through the exclusion of antimycobacterial drugs with neurotoxic effects from the chemotherapy regimen. Such an approach might not have exacerbated the underlying disease.

Conclusions. In a patient with Fahr's disease the pulmonary MRTB can be treated provided constant monitoring by a neuropathologist with the prescription of adequate symptomatic and pathogenetic therapy that could prevent severe neurological disorders development.

У сучасних умовах туберкульоз легень, особливо його резистентні форми, – актуальна проблема суспільства не тільки в Україні, але й за її межами. Як відомо, супутні захворювання ускладнюють діагностику та лікування туберкульозу. Туберкульоз може як розвиватися на тлі будь-якого захворювання, а також спричиняти його розвиток або загострювати перебіг. При цьому є рідкісні захворювання різних органів і систем, що характеризуються тривалою відсутністю клінічної симптоматики.

Хвороба Фара – рідкісне ідіопатичне нейродегенеративне захворювання [1,2]. В основі хвороби – неатеросклеротична кальцифікація структур головного мозку (базальних гангліїв, зубчастих ядер мозочка, кори великих півкуль), що пов'язана з відкладенням солей кальцію та заліза.

Розрізняють три можливі патогенетичні механізми розвитку хвороби Фара [1–4]:

- генетичні механізми порушення кальцієвого обміну, котрий асоціюється з локусом хромосоми 14q;
- порушення кальцій-фосфорного метаболізму як наслідок аутоімунного або післяопераційного аденоматозу щитоподібної чи паращитоподібних залоз: порушена секреція паратгормона призводить до зниження вмісту кальцію та підвищення рівня фосфату у крові;
- електролітні порушення (гіперкальціємія, гіпонатріємія) при легеневої патології як наслідок респіраторного алкалозу зі збільшенням внутрішньоклітинного вмісту фосфору, що надалі призводить до гіпоксії головного мозку.

Провівши аналіз джерел фахової літератури, встановили, що розвиток хвороби Фара пов'язують переважно з другим патогенетичним механізмом [2,5].

Хвороба Фара має тривалий у часі безсимптомний перебіг і переважно виявляється випадково під час магнітно-резонансної томографії (МРТ) чи комп'ютерної томографії (КТ) головного мозку з приводу діагностики інших неврологічних захворювань [1–4,9]. За даними В. Н. Тищенко та Г. В. Тищенко (2013) [4], клінічні прояви захворювання не корелюють із морфологічними змінами в мозку. Pistacchi M. et al. (2016) [9], вивчивши три клінічні випадки пацієнтів із хворобою Фара, вказують на суттєву кореляцію між кальцифікацією структур головного мозку та неврологічними симптомами.

Описані випадки діагностики хвороби Фара при гіпертонічній хворобі, сімейні випадки первинної кальцифікації структур головного мозку [2,6], хронічному запальному захворюванні кишечника [7]. Втім не знайшли даних щодо поєданого перебігу туберкульозу із хворобою Фара.

Мета роботи

Привернути увагу лікарів до наявності поєданого перебігу туберкульозу з рідкісними неврологічними захворюваннями, наприклад хворобою Фара.

Матеріали і методи дослідження

Наведено клінічний випадок власних спостережень розвитку мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) легень у пацієнта з хворобою Фара, що діагностували у процесі лікування туберкульозу. Хворий перебував на стаціонарному лікуванні у відділенні легеневого туберкульозу № 3 клінічної бази кафедри фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ в КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер».

Результати власних спостережень

Пацієнт С., 39 років. Працює слюсарем. Захворів гостро з появи симптомів інтоксикації та малопродуктивного кашлю. Після дообстеження в легенях виявлені зміни, в мокротинні – мікобактерії туберкульозу (МБТ). Після чого госпіталізований у ЗОПТКД з діагнозом: вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ), інфільтративний S6 правої легені, фаза засіву, деструкція+, МБТ+, категорія 1. У стаціонарі виконали молекулярно-генетичне (МГ) дослідження мокротиння, де виявлено стійкість МБТ до рифампіцину (Риф+), у результаті чого хворого розпочали лікувати за категорією 4 згідно з Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги (УКПМД) «Туберкульоз» і даними тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) [8].

Анамнез зі слів матері: вагітність мала перебіг без особливостей, пологи були без ускладнень. Але пацієнт народився слабким (за медичною допомогою не звертався). Надалі відставав у розвитку. Закінчив середню школу (9 класів), службу в армії не проходив (плоскостопість). У лікарню звертався рідко. Останнє лікування – пневмонія 2 роки тому. За 3 місяці до надходження у стаціонар ЗОПТКД отримав травму правої верхньої кінцівки (консолідований внутрішньосуглобовий перелом дистального епіфіза правої променевої кістки). Про травму відомо зі слів матері, сам пацієнт факт травми не пам'ятає (пам'ятає тільки, що місяць ходив із гіпсовою пов'язкою). Проживає в родині матері, своєї сім'ї та дітей не має. Емоційно лабільний, недо-

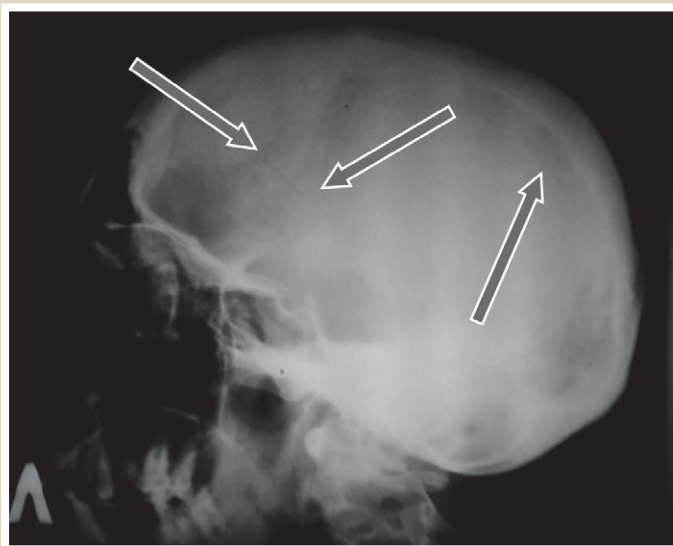


Рис. 1. Оглядова рентгенограма черепа.

вірливий, по-дитячому наївний (інфантильність). У сім'ї є старший брат (40 років), абсолютно здоровий, який працює та має дружину та двох дітей.

Через місяць лікування у хворого припинилося бактеріовиділення, але отримані дані ТМЧ, які свідчили про наявність резистентності МБТ до антимікобактеріальних препаратів (АМБП): ізоніазиду (H), рифампіцину (R), піразинаміду (Z) і стрептоміцину (S). У результаті пацієнту встановили діагноз: МРТБ, інфільтративний S6 правої легені, фаза засіву, деструкція+, МБТ+, категорія 4. Здійснили корекцію лікування з урахуванням даних ТМЧ [8].

Через 2 доби вранці у хворого розвинувся напад у вигляді нетипового судомного синдрому: пацієнт перебував без свідомості, визначалися гіпертонус згиначів та підвищення артеріального тиску до 150/100 мм рт. ст. Після невідкладної допомоги (внутрішньовенне введення магнію сульфату) хворий прийшов до тями: нічого не пам'ятав і запевняв, що нічого не трапилося та ніколи подібного раніше не було. З наслідків з'явилася невелика девіація лівого ока назовні (10–15°). Розпочали поглиблене дообстеження хворого.

На оглядовій рентгенограмі черепа діагностована масивна кальцифікація твердої мозкової оболонки у вигляді «серпів» (рис. 1).

Під час ультразвукового дослідження (УЗД) виявлені ехо-ознаки помірного збільшення та дифузного ущільнення печінки, дифузних змін підшлункової залози. Патології щитоподібної залози не виявили, парашитоподібні залози не візуалізувалися. Виявили міокардіодистрофію.

Консультований терапевтом. Встановлена метаболічна кардіоміопатія, серцева недостатність 1 ступеня.

Досліджуючи функції зовнішнього дихання, вентиляційна недостатність не діагностована.

Під час електроенцефалографії (ЕЕГ) зареєстрували помірні дифузні зміни ЕЕГ без ознак локальної патології. Іритативні явища не спостерігали. Ознак пароксизмальної активності не було. Виявляли комплекси, котрі свідчили про дисфункцію верхньо-стовбурових

структур. Специфічні ЕЕГ-феномени не виявили. Зареєстровані явища гіперсинхронізації у правій потилично-скроневій ділянці головного мозку.

Консультований оториноларингологом: патології не виявлені.

Консультований ортопедом. Встановлено, що правий променево-зап'ястний суглоб збільшений за об'ємом, в суглобі визначається випіт. Активне розгинання пальців кисті пацієнт здійснював важко, згинання не обмежене. Місцева температура підвищена. Виконали пункцію суглоба. В аналізі пунктату на тлі еритроцитів і формених елементів крові траплялися поодинокі клітини типу гістіоцитів. Атипові клітини та МБТ не виявлені.

Консультований невропатологом. У неврологічному статусі визначили ураження лівого окорухового нерва, асиметричне підвищення тону м'язів кінцівок за екстрапірамідним типом (переважно зліва), помірні порушення когнітивних функцій (22 бали за шкалою MMSE). Враховуючи наявність розладів психічної сфери, ознак акромегалії, синкопального нападу, екстрапірамідних і когнітивних порушень, можна припустити наявність у хворого ураження нервової системи на тлі ендокринної патології або нейродегенеративного захворювання.

Консультований ендокринологом. З висновку ендокринолога: хворий високого зросту 188 см при масі тіла 76 кг, непропорційної статури. Череп обличчя асиметричний, особливо на рівні гайморових пазух. Очні щілини OD > OS, визначається косоокість, що розходиться. Прогнатизму немає. Кисті рук і стопи великі, але явних акромегалічних рис немає. Щитоподібна залоза збільшена, 1 ступеня, безболісна, зміщується, еластичної консистенції.

Рівень тиреотропного гормону – 1,69 мкМО/мл (норма – 0,38–4,31 мкМО/мл), пролактину – 226,8 мМО/л (норма – 89–365 мкМО/мл), кальцію іонізованого – 1,12 ммоль/л (норма – 1,13–1,32 мкМО/мл), фосфору – 1,08 ммоль/л (норма – 0,81–1,45 ммоль/л), соматотропного гормону – 0,30 нг/мл (норма – 2,47 нг/мл), аденокортикотропного гормону – 28,64 пг/мл (норма 7,2–63,3 пг/мл). Отже, всі показники в межах норми.

Після повторної консультації ендокринолога встановлено діагноз: аденома гіпофіза? Акромегалоїдний синдром.

Консультований офтальмологом. Виявлена ангіопатія сітківки, міопія 1 ступеня, гіперметропія 1 ступеня OS. Косоокість, що розходиться.

Виконали КТ-дослідження головного мозку з контрастуванням (рис. 2). У селярній ділянці та в параселярних відділах, переважно справа, зареєстроване неоднорідної та неправильної овальної форми гіперденсивне вогнище розмірами 31 × 15 × 9 мм із чіткими й нерівними контурами. Визначається порозність спинки турецького сідла, активний тип накопичення контрастного препарату та його затримка у відтерміновану фазу обстеження. Передні роги та тіло (14 мм) бічних шлуночків мозку симетрично розширені, диференціюються нижні роги бічних шлуночків; 4 шлуночок розширений (індекс 17,2), 3 шлуночок у межах норми. Серединні структури не зміщені. Розширені подібно-брунькові простори над лобними долями до 11 мм, над тім'яними долями до 14 мм, сільвієві щілини до 14 мм. Визначається розширення великих борозен (до 3 мм) мозочку та

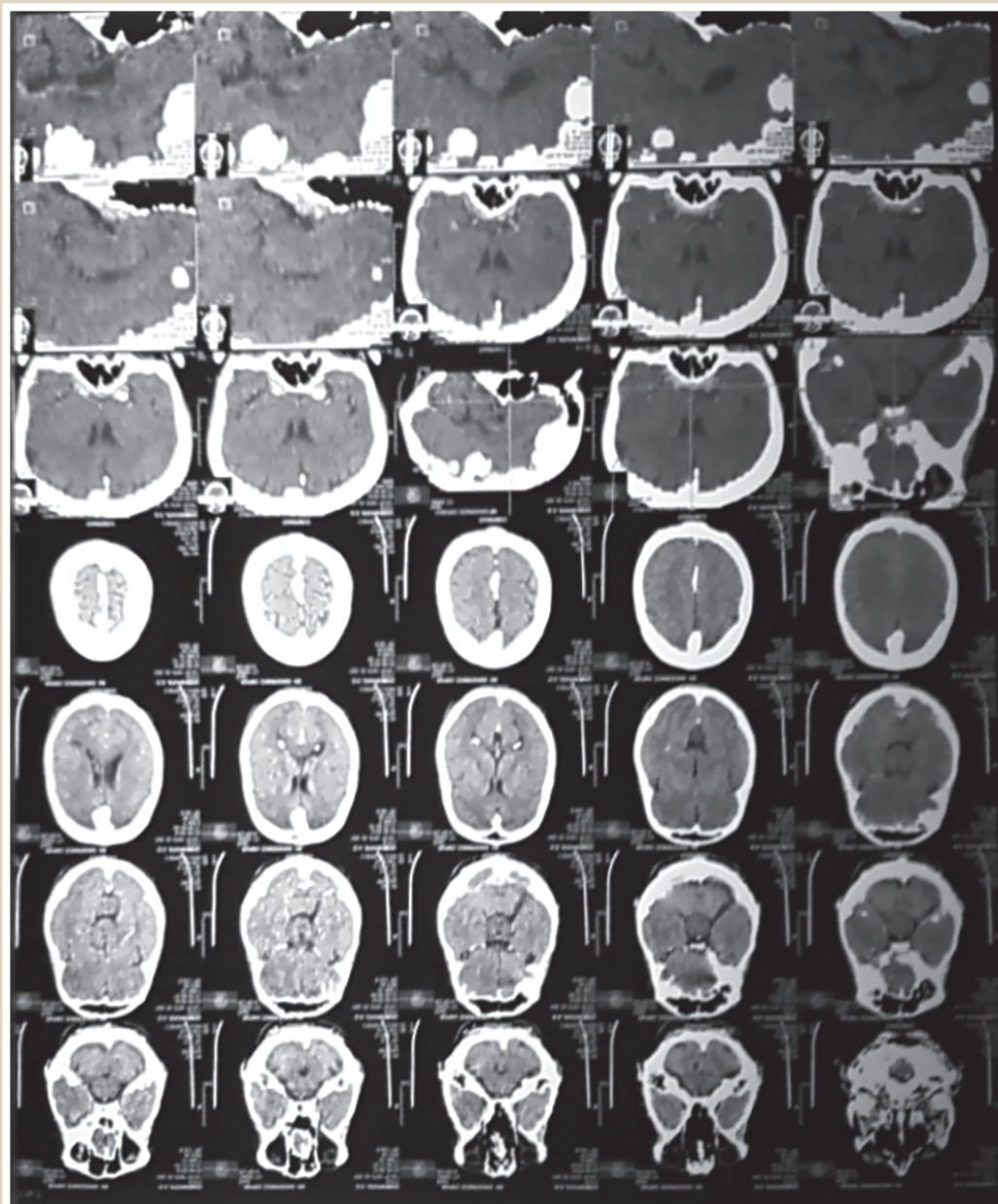


Рис. 2. КТ-дослідження головного мозку з контрастуванням.

великої цистерни мозку до 12 мм. Візуалізуються множинні велико-, середньо- та дрібно вогнищеві ділянки вапняної щільності твердої мозкової оболонки лобних областей, переважно справа та всіх відділів falx cerebri з тенденцією до злиття з чіткими й рівними контурами, що не накопичують контрастний препарат.

Висновок КТ-дослідження головного мозку з контрастуванням: КТ-ознаки вогнищового ураження селярного анатомічного регіону неопластичного генезу (ймовірно, аденома гіпофіза з параселярним ростом?), внутрішньої симетричної неоклюзійної гідроцефалії. Синдром Фара. Церебральна й церебелярна атрофія.

Враховуючи виявлені зміни при КТ-дослідженні головного мозку та висновок невропатолога, пацієнту прибрали з режиму хіміотерапії АМБП із нейротоксичною дією. Хворий перебував під постійним наглядом невропа-

толога з призначенням відповідної симптоматичної та патогенетичної терапії, що підвищило якість життя пацієнта, запобігаючи розвитку тяжких неврологічних розладів. У результаті комплексного лікування двох складних захворювань у хворого припинилося бактеріовиділення через 1 місяць, деструкція загоїлась через 4 місяці. Пацієнт завершив основний курс лікування згідно з категорією 4 за термінами, що встановлені УКПМД «Туберкульоз» [8].

Обговорення

Отже, в пацієнта хвороба Фара мала повільний безсимптомний перебіг до моменту захворювання на МРТБ легень. Можливо, токсична дія АМБП спровокувала розвиток клінічних проявів хвороби Фара у вигляді неврологічної симптоматики. Якби відбулася своєчасна

діагностика хвороби Фара, то під час призначення АМБТ проводилася б відповідна початкова корекція лікування з виключенням із режиму хіміотерапії АМБП із нейротоксичною дією. Такий підхід, можливо, не спричинив би загострення основного захворювання. При цьому лікування МРТБ легень мало позитивні наслідки та відповідну ефективність. Враховуючи дані додаткового обстеження, порушення кальцій-фосфорного метаболізму як наслідок аутоімунного або післяопераційного аденоматозу щитоподібної залози та парашитоподібних залоз виключено. Також у пацієнта при такій масивній кальцифікації твердої мозкової оболонки визначалася незначна неврологічна симптоматика, що вказувало на відсутність кореляції між цими показниками, це підтверджують дані В. Н. Тищенко та Г. В. Тищенко (2013) [4].

Висновки

У пацієнта із хворобою Фара МРТБ легень можна лікувати за умови постійного нагляду невропатолога з призначенням відповідної симптоматичної, патогенетичної терапії, запобігаючи розвитку тяжких неврологічних розладів.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні й аналізі клінічних випадків поєданого перебігу туберкульозу з іншими захворюваннями.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Разнатовська О. М., д-р мед. наук, доцент, професор каф. фізіатрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Федорець А. В., лікар-фізіатр відділення легеневого туберкульозу № 3, КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер», Україна.
Сікорська М. В., канд. мед. наук, доцент каф. нервних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Норейко С. Б., д-р мед. наук, доцент, професор каф. фізіатрії та пульмонології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Сведения об авторах:

Разнатовская Е. Н., д-р мед. наук, доцент, профессор каф. физиотри и пульмонологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Федоретс А. В., врач-физиатр отделения легочного туберкулеза № 3, КУ «Запорожский областной противотуберкулезный клинический диспансер», Украина.
Сикорская М. В., канд. мед. наук, доцент каф. нервных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Норейко С. Б., д-р мед. наук, доцент, профессор каф. физиотри и пульмонологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Information about authors:

Raznatovska O. M., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Fedorets A. V., MD, Phthisiologist of the Pulmonary Tuberculosis Department № 3, Communal Institution "Zaporizhzhia Regional TB Clinical Dispensary", Ukraine.
Sikorska M. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Noreiko S. B., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 24.05.2018

Після доопрацювання / Revised: 26.05.2018

Прийнято до друку / Accepted: 28.05.2018

Список литературы

- [1] Матвеева Т.В. Первичная (болезнь Фара) и вторичная кальцификация базальных ганглиев (клиническое наблюдение) / Т.В. Матвеева, С.О. Овсянникова // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. – 2016. – Т. 48. – №2. – С. 57–62.
- [2] Евтушенко С.К. Патогенез и клинические проявления ювенильной и сенильной форм болезни Фара (научный обзор) / С.К. Евтушенко, И.А. Евтушенко // Міжнародний неврологічний журнал. – 2016. – №1(79). – С. 159–162.
- [3] Калинин А.П. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях / А.П. Калинин, С.В. Котов, И.Г. Рудакова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 488 с.
- [4] Тищенко В.Н. Болезнь Фара при патологоанатомическом исследовании / В.Н. Тищенко, Г. В. Тищенко // Проблемы здоровья и экологии. – 2013. – №2(36). – С. 146–150.
- [5] Болезнь Паркинсона и идиопатическая стриатопаллидодентатная кальцификация / Т.Б. Загоровская, С.Н. Иллариошкин, В.В. Брюхов, С.Л. Тимербаева // Нервные болезни. – 2014. – №1. – С. 32–36.
- [6] Интрацеребральный кальциоз у пациента с хроническим воспалительным заболеванием кишечника / Е.А. Чернышева, О.Е. Зиновьева, О.А. Солоха и др. // Неврологический журнал. – 2015. – Т. 20. – №3. – С. 54–57.
- [7] Клинический случай болезни Фара / Е.Н. Иванченко, М.И. Шеденко, Е.В. Спихарский и др. // Омский психиатрический журнал. – 2016. – №3(9). – С. 11–15.
- [8] Наказ МОЗ України «Україна. МОЗ. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз» від 31.12.2014 р. №620. – 171 с.
- [9] Fahr's syndrome and clinical correlation: a caseseries and literature review / M. Pistacchi, M. Gioulis, F. Sanson, S.M. Marsala // Folia neuropathologica. – 2016. – №54(3). – P. 282–294.

References

- [1] Matveeva, T. V., & Ovsyannikova, S. O. (2016). Pervichnaya (bolezni' Fara) i vtorichnaya kal'cifikaciya bazal'nykh ganglijev (klinicheskoe nablyudenie) [Primary (Fahr disease) and secondary calcification of the basal ganglia (clinical observation)]. *Neurologicheskij vestnik. Zhurnal im. V.M. Behtereva*, 48(2), 57–62. [in Russian].
- [2] Yevtushenko, S. K., & Yevtushenko, I. A. (2016). Patogenezi i klinicheskie proyavleniya yuvenil'noj i senil'noj form bolezni Fara (nauchnyj obzor) [Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile and senile Fahr disease (scientific review)]. *Mizhnarodni nevrolohichniy zhurnal*, 1(79), 159–162. [in Russian].
- [3] Kalinin, A. P., Kotov, S. V., & Rudakova, I. G. (2009). *Neurologicheskie rasstrojstva pri e'ndokrinnykh zabolevaniyakh* [Neurological disorders in endocrine diseases]. Moscow. [in Russian].
- [4] Tishchenko, V. N., & Tishchenko, G. V. (2013). Bolezni' Fara pri patologoanatomicheskom issledovanii [Fahr disease in postmortem examination (case report)]. *Problemy zdorov'ya i e'kologii*, 2(36), 146–150. [in Russian].
- [5] Zagorovskaya, T. B., Illarioshkin, S. N., Bryukhov, V. V., & Timerbaeva, S. L. (2014). Bolezni' Parkinsona i idiopaticeskaya striatopallidodentatnaya kal'cifikaciya [Parkinson's disease and idiopathic striatopallidodentate calcification]. *Nervnye bolezni*, 1, 32–36. [in Russian].
- [6] Chernysheva, E. A., Zinovyeva, O. E., Solokha, O. A., Obukhova, A. V., Zakharov, V. V., Ivashkin, V. T., & Yakhno, N. N. (2015). Intratserebral'nyj kal'cinoz u pacienta s khronicheskim vospalitel'nyj zabolevaniem kishechnika [Intracerebral calcification in a patient with chronic inflammatory bowel disease]. *Neurologicheskij zhurnal*, 20(3), 54–57. [in Russian].
- [7] Ivanchenko, E. N., Shedenko, M. I., Spizharsky, E. V., Dolganovskaya, N. N., & Kondratyeva, A. A. (2016). Klinicheskij sluchaj bolezni Fara [Clinical case of Fahr disease]. *Omskij psichiatricheskij zhurnal*, 3(9), 11–15. [in Russian].
- [8] Ministerstvo okhorony zdorovia (2014). Nakaz MOZ Ukrainy «Ukraina. MOZ. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospecializovanoi) medychnoi dopomohy droslym. Tuberkuloz» vid 31.12.2014 roku №620 [Order of the Ministry of Health of Ukraine «Unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care for adults «Tuberculosis» from December 31, 2014, №620]. [in Ukrainian].
- [9] Pistacchi, M., Gioulis, M., Sanson, F., & Marsala, S. M. (2016). Fahr's syndrome and clinical correlation: a caseseries and literature review. *Folia neuropathologica*, 54(3), 282–294.

A clinical case report of cystic fibrosis and liver cirrhosis in a child

V. A. Klymenko¹, O. V. Piontkovska², O. V. Pasichnyk², N. M. Drobova¹, K. O. Yanovska¹, S. I. Bevz², N. T. Sindieieva²

¹Kharkiv National Medical University, Ukraine, ²Kharkiv Regional Clinical Children's Hospital No. 1, Ukraine

Purpose. To analyze the history of a child with cystic fibrosis (CF) and liver cirrhosis.

Results of research. This clinical case report demonstrates the course of CF in a patient with a severe CFTR mutation delF508. The disease had severe course, mostly due to hepato-renal disorders.

From birth the child had a poor appetite, insufficient weight gain. A cough bothered the child from age of three months, and then pneumonia was diagnosed with a protracted course. CF was diagnosed by positive sweat chloride test (85/107 mmol/L) and clinical manifestations at the age of eight months.

CFTR mutation delF508 was found during genetic testing. The patient had chronic airways colonization with *S. aureus* and *P. aeruginosa*. At 1 year of age the child was infected by *S. aureus*, at 6 year of age – *P. aeruginosa*. The child received pathogenetic treatment including inhaled antibiotic therapy (tobramycin, colistin). The child constantly received the replacement enzyme therapy, hepatoprotective drugs and multivitamins. Antibiotic therapy was prescribed only for bronchopulmonary exacerbation.

At 8 years of age the biliary cirrhosis, portal hypertension and splenomegaly (+6.0 cm) were found. Type 1 diabetes mellitus was diagnosed at 9 years of age. The child's condition worsened progressively mostly due to hepato-renal disorders. The child needed permanent hospital care.

The last patient's hospitalization lasted for 85 bed-days, including 52 days in the Department of Anesthesiology and Intensive Care because of the condition worsening due to multiple organ dysfunction syndrome that caused death at 17 years of age.

Conclusions. This clinical case report demonstrates the course and outcomes of cystic fibrosis with severe CFTR mutation delF508 and cirrhosis.

Key words:

children, cystic fibrosis liver, cirrhosis.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (5), 739–742

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.5.141713

E-mail:
dn88n5@gmail.com

Клінічний випадок дитини з муковісцидозом і цирозом печінки

В. А. Клименко, О. В. Пiontkovska, О. В. Пасичник, Н. М. Дробова, К. О. Яновська, С. І. Бевз, Н. Т. Синдеева

Мета роботи – аналіз історії життя дитини з муковісцидозом (МВ) і цирозом печінки.

Результати. Клінічний випадок демонструє перебіг МВ у хворого з тяжкою мутацією delF508 гена МВ. Захворювання мало тяжкий перебіг здебільшого через гепато-ренальні порушення.

Від народження в дитини відзначали поганий апетит, недостатнє додавання ваги. На третьому тижні життя з'явилися кашель і підвищення температури тіла, з приводу чого дитину госпіталізовано у стаціонар. Діагностували пневмонію, яка мала затяжний перебіг. На підставі клінічних ознак запідозрили захворювання на МВ. Діагноз остаточно підтверджений у віці 8 місяців після дворазового позитивного пілокарпінового тесту (85/107 ммоль/л). Під час генетичного дослідження виявлена тяжка мутація delF508 гена МВ (CFTR) у компаунді з неідентифікованою мутацією. Хронічна колонізація трахео-бронхіального дерева інфекцією *Staphylococcus aureus* (з 1 року) та *Pseudomonas aeruginosa* (з 6 років), з приводу чого дитина отримувала антибактеріальні препарати з антистафілококовою та антисиньогнійною активністю, зокрема інгальяційні (тобраміцин, колістин).

Дитина постійно отримувала замісну ферментну терапію, гепатопротектори, муколітики, вітаміни. Антибактеріальну терапію призначали при загостренні бронхо-легеневого запального процесу. У 8 років з'явилися скарги на спрагу, визначили поліурію. Діагностували цукровий діабет 1 типу. З 9 років визначали ознаки цирозу печінки, портальної гіпертензії, збільшення селезінки (+6 см). Стан дитини прогресивно погіршувався, переважно через гепато-ренальну недостатність. Дитина майже не покидала стаціонар.

Під час останньої госпіталізації дитина провела в лікарні 85 ліжко-днів, 52 з них у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії. Незважаючи на всі заходи, вжиті згідно з протоколами лікування, стан дитини погіршувався через розвиток синдрому поліорганної недостатності, що й стало причиною смерті дитини у віці 17 років.

Висновки. Описано особливості клінічного перебігу МВ у хворого з тяжкою мутацією delF508 і цирозом печінки.

Ключові слова:

муковісцидоз, діти, цироз печінки.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 739–742

Клинический случай ребенка с муковисцидозом и циррозом печени

В. А. Клименко, О. В. Пiontkovska, Е. В. Пасичник, Н. Н. Дробова, Е. А. Яновская, С. И. Бевз, Н. Т. Синдеева

Цель работы – анализ истории жизни ребенка с муковисцидозом (МВ) и циррозом печени.

Результаты. Клинический случай демонстрирует течение МВ у больного с тяжелой мутацией delF508. Заболевание имело тяжелое течение в основном за счет гепато-ренальных нарушений.

С рождения у ребенка отмечали плохой аппетит, недостаточную прибавку веса. На третьей неделе жизни появились кашель и повышение температуры тела, по поводу чего ребенка госпитализировали в стационар. Диагностировали пневмонию,

Ключевые слова:

муковисцидоз, дети, цирроз печени.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 739–742

которая имела затяжное течение. На основании клинических признаков заподозрен МВ. Диагноз окончательно подтвержден в возрасте 8 месяцев после двукратного положительного пилокарпинового теста (85/107 ммоль/л). При генетическом исследовании обнаружена тяжелая мутация *delF508* гена МВ (CFTR) в компаунде с неидентифицированной мутацией. Хроническая колонизация трахео-бронхиального дерева инфекцией *Staphylococcus aureus* (с 1 года) и *Pseudomonas aeruginosa* (с 6 лет), по поводу чего ребенок получал антибактериальные препараты с антистафилококковой и антисинегной активностью, в том числе ингаляционные (тобрамицин, колистин).

Ребенок постоянно получал заместительную ферментную терапию, гепатопротекторы, муколитики, витаминные препараты. Антибактериальную терапию назначали при обострениях бронхо-легочного воспалительного процесса. В 8 лет появились жалобы на жажду, отмечена полиурия. Диагностирован сахарный диабет 1 типа. С 9 лет отмечены признаки цирроза печени, портальной гипертензии, увеличение селезенки (+6 см). Состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, преимущественно за счет гепато-ренальной недостаточности. Ребенок практически не покидал стационар.

Во время последней госпитализации ребенок провел в больнице 85 койко-дней, 52 из них в отделении анестезиологии и интенсивной терапии. Несмотря на проведение всех мероприятий согласно протоколам лечения, состояние ухудшалось за счет развития синдрома полиорганной недостаточности, что и стало причиной смерти ребенка в возрасте 17 лет.

Выводы. Описаны особенности клинического течения МВ у больного с тяжелой мутацией *delF508* и циррозом печени.

Introduction

Cystic fibrosis (CF) is one of the most common hereditary multiple organ diseases characterized by the exocrine glands and vital organs insufficiency [3]. Along with the pulmonary system disorders the liver and pancreas pathology are essential among factors which determine the prognosis of a patient with CF [1]. CF is an important social problem all over the world, as it is accompanied by high mortality, early disability, the need for continuous treatment and active dispensary monitoring. In 1905 CF was first described by Landsteiner, who observed two children with meconium obstruction and cystic changes in the pancreas. But the fate of these patients has fundamentally changed over the past 100 years. At the beginning of the 20th century, CF was diagnosed posthumously. Most patients died in the first year of life. Now the average life expectancy of these patients in the developed countries is about 35–37 years. In Ukraine, there is no official mortality statistics for CF, but some authors report the average life expectancy of 12–14 years [2,4–6].

The major cause of mortality (85–90 %) among CF patients is pulmonary lesions [12]. In CF bronchopulmonary secretion is characterized by extremely high viscosity, which complicates its evacuation, causes complete or partial bronchi and bronchioles obstruction. This factor leads to the tracheobronchial colonization with pathogenic microorganisms (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia* complex etc.).

Liver lesion, such as liver cirrhosis, is the second most common cause of death associated with CF after bronchopulmonary complications [1,8]. Initial changes are local, but then begin to progress and lead to multilobular biliary liver cirrhosis, portal hypertension and all related pathological changes (deficiency of vitamin K-dependent clotting factors, splenomegaly, gastroesophageal variceal bleeding) [1].

According to various authors, 85–90 % CF patients have exocrine pancreatic insufficiency [4]. The pancreas endocrine dysfunction is a matter of no small consequence. It manifests in secondary diabetes mellitus (DM) development. The DM problem in these patients is of great interest. The DM frequency in CF patients, according to various authors, varies from 2.5 to 32.0 % and increases proportionally with the patients' age [3,7,13]. DM develops in

15 % of patients with CF and among patients older than 30 years this index is 50 % [10]. Mechanisms of carbohydrate metabolism disorders in CF are significantly different from the pathogenetic mechanisms of type 1 and type 2 DM. Most authors are inclined to believe that DM in CF relates to a particular type [3,9]. In most cases cystic fibrosis-related diabetes is found in patients with severe mutations (for example, *delF508*, one of the most common mutations in the CF transmembrane regulator (CFTR) gene) [1,11,14].

Purpose

To analyze the history of a child with CF and severe *delF508* CFTR mutation.

Materials and methods

Clinical and paraclinical examinations of patient with CF according to the Order of MOH of Ukraine dated 19.03.2007, № 128 "On Approval of the Protocol of Medical Care for People with Cystic Fibrosis", Order of MOH of Ukraine dated 29.01.2013, № 59 "On Approval of Unified Clinical Protocols of Medical Care for Children with Diseases of the Digestive System". The study of the patient's medical documentation.

Results

The patient was a 16-year-old girl. She was admitted to the Kharkiv Regional Clinical Children's Hospital No 1 with complaints of cough, purulent sputum, shortness of breath, runny nose, sneezing and nosebleed. The condition was defined as severe due to cardiorespiratory disturbances, chronic pancreatic insufficiency, liver failure, portal hypertension, hemorrhagic syndrome, metabolic disorders.

It is known, that the child was prematurely born after 33 weeks of gestation by vaginal delivery with a birth weight of 2400 gm. Child's mother noticed her poor appetite from birth.

A cough bothered the child from age of three months, and then pneumonia was diagnosed with a protracted course. The child was discharged from the hospital recovered. The dry cough remained. Complaints of foul-smelling, bulky and greasy stool, abdominal distension appeared after discharge from the hospital. The child was referred for a medical genetic center, where she was diagnosed with CF based on positive sweat chloride test (85/107 mmol/L) and clinical manifestations at the age of eight months.

The child received the replacement enzyme therapy by Creon, ursodesoxycholic acid, mucolytics and multivitamins as a basic treatment. Antibiotic therapy was prescribed only during the bronchopulmonary exacerbation (every 2–3 months).

Genotyping was performed at 6 years old (delF508). The patient was not carrier of other mutations studied (delI507, 1677delTA (located in exon 10); 621+1G-T, R117H (located in exon 4); R334W, R347P (located in exon 7); 1717-1G-A (located in intron 10); R553X, G551D, G542X (located in exon 11); P129S, W1282 (located in exon 20); N1303K (located in exon 21); CFTRdele2,3 (21kb)). Child's parents didn't make genetic testing for the CFTR mutations.

The patient had chronic colonization of airways with *S. aureus* and *P. aeruginosa*. At 1 year of age patient was infected with *S. aureus*, at 6 years of age – *P. aeruginosa*. The child received pathogenetic therapy including inhaled antibiotic therapy (tobramycin, colistin), but only during a bronchopulmonary exacerbation (because of these drugs expensiveness).

At 8 years of age the biliary cirrhosis, portal hypertension and splenomegaly (+6,0 cm) were found on routine examination. At 9 years of age type 1 diabetes mellitus was diagnosed.

The child's condition deteriorated. The frequency of bronchopulmonary exacerbation increased (once a month). The manifestations of cardiorespiratory, hepatorenal insufficiency, neurological disorders increased gradually. The child needed permanent hospital care. From 2014 year onwards the child received treatment in the Kharkiv Regional Clinical Children's Hospital No 1. The patient required hospitalization for 283 days during 2015, the last patient's hospitalization lasted for 85 bed-days, including 52 days in the Department of Anesthesiology and Intensive Care because of the condition worsening due to multiple organ dysfunction syndrome that caused death at 17 years of age.

On examination

Physical growth and development was poor. Weight was 32 kg, height was 146 cm. Body mass index (BMI) was 15.01 kg/m² (equivalent to BMI <10 percentiles). Patient had pale dry skin, deformity of the fingers and fingernails (clubbed fingers and watch-glass nails). On the feet and legs there were areas of pigmentation and petechial rash. She had skin peeling of the feet, ecchymosis on the shoulders. Thoracic cage was cylindrical. Percussion sound was shortened in back basal areas, hyperresonant – in the upper and middle areas. Harsh breathing, moist small- and medium bubbling rales were detected during lung auscultation. Heart sounds were rhythmic, muffled. There were systolic murmurs in all auscultation areas. The abdomen was enlarged due to hepatomegaly (+ 8.0 cm), splenomegaly (+15.0 cm). Delayed puberty was diagnosed – P1 Ax1 Ma1 Me1. Steatorrhea was present.

Her condition deteriorated gradually. The child could not walk because of severe cardiovascular insufficiency, polyneuropathy. Repeated tonic-clonic seizures, severe edema syndrome were developed, ascites (about 2.6 liters of fluid was removed from the abdominal cavity every day). She had the enlarged liver (12 cm), and spleen (17 cm). Signs of the portal hypertension and hemorrhagic syndrome (such as ecchymosis, scleral hemorrhage, periorbital ecchymosis) were aggravated.

The results of some laboratory studies were as follows: hemoglobin – 42 gr/L, total protein – 47 gr/L, C-reactive protein – 4+, platelets – 30 × 10⁹/L, urea – 18.8 mmol/l, creatinine – 0.441 mmol/L, glucose – 2.0–19.2 mmol/L, residual nitrogen – 664 mg/L, proteinuria – 0.2 g/L, glucosuria – 0.1 mmol/L, oliguria.

The issue of splenectomy had been discussed repeatedly because of anemia and thrombocytopenia, but the severity of the CF course didn't allow the operation to be conducted.

All necessary types of therapy were used for treatment, such as antibacterial, bronchodilatory, anti-inflammatory, mucolytic, replacement enzyme therapy, gastroprotective, hepatoprotective, choleretic drugs, vitamins, insulin therapy, hemostatic drugs, drugs for pulmonary hypertension reduction, detoxification therapy and, blood transfusion. Hemodialysis wasn't possible because of hemorrhagic syndrome with severe thrombocytopenia. The child received constant supervision of a resuscitator, surgeon, pulmonologist, endocrinologist, hematologist, ophthalmologist, neurologist, gastroenterologist and otolaryngologist. Despite all the measures according to the treatment protocols, the child's condition worsened due to multiple organ dysfunction syndrome that caused death.

Pathologic-anatomic diagnosis. CF with pulmonary and intestinal manifestations, severe course. Bilateral mixed bronchiectasis. Chronic obstructive bronchitis. Chronic colonization of airways with *Pseudomonas aeruginosa*. Chronic cardiopulmonary disease. Chronic cor pulmonale. Moderate pulmonary hypertension. Chronic pancreatic insufficiency, severe course. Type 1 diabetes mellitus, severe course. Decompensated macronodular cirrhosis. Portal hypertension syndrome, bleeding from esophageal and stomach varices. Chronic gastroduodenitis. Ascites. Urolithiasis. Hypersplenism. Deficiency anemia. Metabolic encephalopathy. Multiple organ dysfunction syndrome.

Discussion

This clinical case demonstrates the course and outcomes of CF with severe CFTR-delF508 mutation, which is characterized by early development of diabetes mellitus (at 8 years of age), liver cirrhosis with progressive hepatic failure (at 9 years of age), hypersplenism. There are 43 children with CF, who are observed in Kharkiv Regional Clinical Children's Hospital No. 1. Two patients suffer from diabetes mellitus that was diagnosed at 8 and 14 years of age. Liver cirrhosis is diagnosed in three patients.

The protocol of medical care to patients with CF, approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 723 dated July 15, 2016, indicates all necessary actions for the successful management of such patients (prophylactic antibiotics use, multiplicity of required examinations, transplantation of lungs and liver, etc.). All these measures are in line with international standards and, as the world experience shows, demonstrate their positive influence on the disease course. It is reflected in quality of life improvement and life expectancy increase in patients with CF.

The life expectancy of patients with CF in Ukraine is increasing. The number of such patients in each region increases. Therefore, not only the protocols implementation, but also the clinical cases of patients with CF analysis are essential in the medical care improving for these children.

Conclusions

The features of the clinical course of CF in patients with CFTR-delF508 mutation are described. There were severe cardio-respiratory disturbances with pathology of the pancreas and liver, diabetes mellitus, development of hepatorenal insufficiency, metabolic encephalopathy, which caused an unfavorable prognosis of the disease.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

Klymenko V. A., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of Department of Fundamentals of Pediatrics No. 2, Kharkiv National Medical University, Ukraine.
Piontkovska O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head Physician of Kharkiv Regional Clinical Children's Hospital No. 1, Ukraine.
Pasichnyk O. V., MD, Head of the Pulmonology Department, Kharkiv Regional Clinical Children's Hospital No. 1, Ukraine.
Drobova N. M., MD, Postgraduate Student, Department of Fundamentals of Pediatrics No. 2, Kharkiv National Medical University, Ukraine.
Yanovska K. O., MD, PhD, Assistant, Department of Fundamentals of Pediatrics No. 2, Kharkiv National Medical University, Ukraine.
Bevz S. I., MD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kharkiv Regional Clinical Children's Hospital No. 1, Ukraine.
Sindieieva N. T., MD, Anesthesiologist and Intensive Care Physician, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kharkiv Regional Clinical Children's Hospital No. 1, Ukraine.

Відомості про авторів:

Клименко В. А., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. пропедевтики педіатрії № 2, Харківський національний медичний університет, Україна.
Піонтьовська О. В., д-р мед. наук, професор, головний лікар, КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня № 1», м. Харків, Україна.
Пасичник О. В., зав. пульмонологічного відділення, КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня № 1», м. Харків, Україна.
Дробова Н. М., аспірант каф. пропедевтики педіатрії № 2, Харківський національний медичний університет, Україна.
Яновська К. О., канд. мед. наук, асистент каф. пропедевтики педіатрії № 2, Харківський національний медичний університет, Україна.
Бевз С. І., зав. відділення анестезіології та інтенсивної терапії, КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня № 1», м. Харків, Україна.
Синдєєва Н. Т., лікар-анестезіолог відділення анестезіології та інтенсивної терапії, КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня № 1», м. Харків, Україна.

Сведения об авторах:

Клименко В. А., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. пропедевтики педиатрии № 2, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.
Пионтьовская О. В., д-р мед. наук, профессор, главный врач, КУЗ «Областная детская клиническая больница № 1», г. Харьков, Украина.
Пасичник Е. В., зав. пульмонологическим отделением, КУЗ «Областная детская клиническая больница № 1», г. Харьков, Украина.
Дробова Н. М., аспирант каф. пропедевтики педиатрии № 2, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.
Яновская Е. А., канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики педиатрии № 2, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.
Бевз С. И., зав. отделением анестезиологии и интенсивной терапии, КУЗ «Областная детская клиническая больница № 1», г. Харьков, Украина.
Синдеева Н. Т., врач-анестезиолог отделения анестезиологии и интенсивной терапии, КУЗ «Областная детская клиническая больница № 1», г. Харьков, Украина.

Надійшла до редакції / Received: 23.01.2018

Після доопрацювання / Revised: 08.02.2018

Прийнято до друку / Accepted: 19.02.2018

References

- [1] Kapranov, N. I., & Kashirskaya, N. Yu. (2014). *Mukoviscidoz [Cystic fibrosis]*. Moscow: Medpraktika. [in Russian].
- [2] Manovitskaya, N. V., Borodina, G. L., & Voytko, T. A. (2013). Dinamika klinicheskogo statusa vzroslykh pacientov s mukoviscidozom v respublike Belarus' [Dynamics of clinical status of adult patients with mucoviscidosis in the Republic of Belarus]. *Problemy zdorov'ya i e'kologii*, 2(36), 29–34. [in Russian].
- [3] Самойленко, В. А., Бабджанова, Г. Ю., Нагорный, А. Б., & Красовский, С. А. (2013). Mukoviscidoz i sakharnyj diabet [Cystic fibrosis and diabetes]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*, 2, 32–37. [in Russian].
- [4] Kashirskaya, N. Yu., Kapranov, N. I., Kusova, Z. A., & Shelepneva, Z. A. (2010). Porazhenie podzheludchnoj zhelezy pri mukoviscidoze [The defeat of the pancreas in cystic fibrosis]. *E'ksperimental'naya i klinicheskaya gastroe'nterologiya*, 8, 98–103. [in Russian].
- [5] Rohovyk, N. V. (2013). Metabolizm vitaminu E pry mukovistsydozi [The metabolism of vitamin E in cystic fibrosis]. *Pediatrica, akusherstvo ta hinekologhiia*, 76(3), 25–30. [in Ukrainian].
- [6] Burgel, P. R., & Bellis, G. (2015). Accuracy of modelling future trends in cystic fibrosis demography using the French Cystic Fibrosis Registry. *Journal of Cystic Fibrosis*, 14, 33. doi: 10.1016/S1569-1993(15)30105-3.
- [7] Debray, D., Kelly, D., Houwen, R., Strandvik, B., & Colombo, C. (2011). Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *Journal of Cystic Fibrosis*, 10(2), S29–36. doi: 10.1016/S1569-1993(11)60006-4.
- [8] Flass, T., & Narkewicz, M. R. (2013). Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 12(2), 116–124. doi: 10.1016/j.jcf.2012.11.010.
- [9] Ebdon, A. M., Nolan, S., Dick, K., Alexander, S., Bridges, N., & Carr, S. B. (2014). Continuous glucose monitoring is a useful tool for diagnosis of cystic fibrosis related diabetes. *Journal of Cystic Fibrosis*, 13(2), S13. doi: https://doi.org/10.1016/S1569-1993(14)60042-4.
- [10] Ali, B. R. (2009). Is cystic fibrosis-related diabetes an apoptotic consequence of ER stress in pancreatic cells? *Med. Hypotheses*, 72(1), 55–57. doi: 10.1016/j.mehy.2008.07.058.
- [11] Minicucci, L. (2012). New diagnostic and therapeutic approaches in cystic fibrosis related diabetes (CFRD). *Journal of Cystic Fibrosis*, 7(6), 67–73.
- [12] Flume, P. A., Mogayzel, P. J., Robinson, K. A., Goss, C. H., Rosenblatt, R. L., Kuhn, R. J., et al. (2009). Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 180(9), 802–808. doi: 10.1164/rccm.200812-1845PP.
- [13] Schmid, K., Fink, K., Holl, R. W., Hebestreit, H., & Ballmann, M. (2013). Predictors for future cystic fibrosis-related diabetes by oral glucose tolerance test. *Journal of Cystic Fibrosis*, 13(1), 80–85. doi: 10.1016/j.jcf.2013.06.001.
- [14] Burgess, J. C., Bridges, N. Y., & Simmonds, N. J. (2012). 1. Using HbA1c and random blood glucose to screen for cystic fibrosis related diabetes (CFRD). *Journal of Cystic Fibrosis*, 11(116), 56.